

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES CHIMIQUE À FINALITÉ APPROFONDIE

Hydrogénation de dérivés de cétones en flux continu par catalyse de paires de Lewis frustrées

QUIBUS, Marie-Astrid

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



Université de Namur

Faculté des Sciences

**HYDROGÉNATION DE DÉRIVÉS DE CÉTONES EN FLUX CONTINU PAR
CATALYSE DE PAIRES DE LEWIS FRUSTRÉES**

Mémoire présenté pour l'obtention

du grade académique de Master Chimie « Chimie du Vivant et des Nanomatériaux » : Finalité Spécialisée

Marie-Astrid QUIBUS

Janvier 2022

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce travail de fin d'études et qui m'ont épaulée tout au long de cette année.

En particulier, je remercie sincèrement le Professeur Steve Lanners de m'avoir accueillie dans son laboratoire, de m'avoir prodigué des conseils avisés et pour m'avoir permis de découvrir d'autres aspects de la chimie. Ceci m'a permis d'élargir mes horizons et de développer de nouvelles capacités. Je tiens aussi à remercier le Professeur Guillaume Berionni pour m'avoir permis de réaliser ce travail en collaboration avec son laboratoire.

Ensuite, je tiens particulièrement à remercier Damien Mahaut et Loïc Jeanmart pour leur aide précieuse au cours de cette année. C'est grâce à eux que je suis capable d'appliquer différentes techniques au laboratoire et que j'y suis confiante (la plupart du temps). Merci pour tout votre soutien et votre aide quand tout allait de travers et d'avoir cru en moi jusqu'au bout. Merci finalement d'avoir supporté mes doutes quand je n'étais pas sûre de ce que je faisais et de m'avoir toujours aidée du mieux que vous le pouviez.

Je ne peux bien entendu pas oublier mes collègues Loïc, Loris, Pierre et Amandine qui ont fait de cette année un véritable bonheur de venir travailler. Merci pour tous ces fous rires, ces séances karaoké dans le bureau et votre aide précieuse pour l'avancée de mon projet.

J'aimerais aussi remercier tous les étudiants de ma promotion et en particulier mes amis proches, sans qui ces cinq années d'études n'auraient pas été pareilles.

Un tout grand merci également à mes parents, qui m'ont toujours soutenue, quoi que je fasse. Qui ont aussi dû parfois supporter ma mauvaise humeur quand ça n'allait pas ou que je perdais espoir. Merci aussi à ma sœur qui, innocemment, m'a donné envie de faire de la chimie en en faisant à la maison.

Finalement, merci à Clément de toujours avoir été là pour moi, dans mes bons comme dans mes mauvais moments. Tu as toujours su comment me reconforter quand ça n'allait pas et c'est une chose que je n'oublierai jamais. Merci pour tout.



UNIVERSITÉ DE NAMUR

Faculté des Sciences

Secrétariat du Département de Chimie

Rue de Bruxelles 61 – 5000 NAMUR

Téléphone : +32(0)81 72.54.44 – Téléfax : +32(0)81 72.54.40

E-mail : enseignement.chimie@unamur.be - www.unamur.be/sciences

Hydrogénation de dérivés de cétones en flux continu par catalyse de paires de Lewis frustrées

QUIBUS Marie-Astrid

Résumé

Les réactions d'hydrogénation font partie des transformations chimiques les plus utilisées, particulièrement dans l'industrie de la chimie fine. Plusieurs catalyseurs existent pour réaliser ces réductions mais la plupart sont basés sur des métaux (de transition). Ils souffrent dès lors parfois de problèmes de toxicité, de prix et d'abondance. Plusieurs alternatives non-métalliques ont alors été développées, telles que les paires de Lewis frustrées. Ces systèmes sont capables de catalyser l'hydrogénation d'une grande variété de substrats non saturés tels que des carbonyles. Ils permettent également la réduction de molécules qui contiennent des groupements fonctionnels sensibles à la présence de métaux, tels que des groupements nitro, des halogènes et des nitriles.

Ces réactions catalytiques sont généralement réalisées en *batch*. Cependant, cette méthode présente parfois certains désavantages et problèmes de sécurité.

Ce mémoire a pour but de développer l'utilisation de paires de Lewis frustrées pour la réduction de d'acétophénonnes pauvres en électrons en chimie en flux continu. Pour ce faire, les réactions sont dans un premier temps réalisées en réacteur autoclave pour déterminer les conditions à imposer en flux. L'optimisation de la réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) est ensuite réalisée en chimie en flux continu à l'aide de différentes conditions de réactions. D'autres acétophénonnes substituées (bromée **22**, chlorée **25** et avec un nitrile **28**) sont également réduites. Finalement, ces différentes réactions sont comparées entre elles.

L'objectif ultime de ce projet serait de réaliser des réductions énantiosélectives. Si cette méthode se présente efficace, celle-ci permettrait d'élargir le spectre des hydrogénations catalytiques de cétones en synthèses totales ou en industrie.

Mémoire de Master en Sciences Chimiques à finalité spécialisée

Janvier 2022

Promoteur : Prof. Steve Lanners

Table des matières

Chapitre 1 – Introduction	7
1.1 Réactions d'hydrogénation catalytique.....	7
1.1.1 Historique	7
1.1.2 Intérêts	7
1.1.3 Hydrogénation par paires de Lewis frustrées	8
1.1.3.1 Historique et description.....	8
1.1.3.2 Hydrogénation de cétones	9
1.1.4 Enjeux	13
1.2 Chimie en flux continu.....	14
1.2.1 Avantages de la chimie en flux continu.....	15
1.2.1.1 Sécurité de conduction des réactions	15
1.2.1.2 Amélioration des paramètres de réaction	16
1.2.1.3 Optimisation des processus	17
1.2.2 Différents types de réacteurs d'hydrogénations.....	17
1.2.3 Différents flux possibles	17
1.2.4 Distribution du temps de séjour.....	18
Chapitre 2 - Objectifs	20
Chapitre 3 - Résultats et discussions	22
3.1 Optimisation des conditions obtenues en <i>batch</i>	22
3.1.1 Réduction de l'acétophénone (11) par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	22
3.1.2 Réduction du 3'-nitroacétophénone (17) par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	23
3.2 Tests en chimie en flux continu.....	25
3.2.1 Réacteur H-Cube®	25

3.2.2 Réacteur <i>tube-in-tube</i> Vapourtec® de 15 mL.....	26
3.2.2.1 Réduction de la 3'-nitroacétophénone (17) par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	26
3.2.2.2 Réduction de la 3'-nitroacétophénone (17) par la PLF 2,5-diméthylTHF-B(C ₆ F ₅) ₃	33
3.2.2.3 Réduction de la 3'-bromoacétophénone (22) par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	34
3.2.2.4 Réduction de la 3'-chloroacétophénone (25) par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	35
3.2.2.5 Réduction de la 3'-cyanoacétophénone (28) par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	36
3.2.2.6 Comparaison de la réduction des différents substrats par la PLF dioxane-B(C ₆ F ₅) ₃	37
Chapitre 4 - Conclusions et perspectives	38
Chapitre 5 - Partie expérimentale	40
5.1 Méthodes générales.....	40
5.1.1 Réactifs et solvants.....	40
5.1.2 Caractérisation	41
5.2 Réacteurs et appareils utilisés.....	42
5.2.1 Réacteur autoclave.....	42
5.2.2 H-Cube®	42
5.2.3 Réacteur <i>tube-in-tube</i> Vapourtec®	43
5.2.4 Boite à gants.....	43
5.3 Modes opératoires	44
5.3.1 Procédure générale de rentrée et de sortie en boite à gants.....	44
5.3.2 Préparation des solutions en boite à gants.....	45
5.3.3 Utilisation du réacteur autoclave	46
5.3.4 Utilisation de la pompe Vapourtec® de type RS-100 et des réacteurs H-Cube® et <i>tube-in-tube</i>	46
5.4 Caractérisation des molécules.....	47
Bibliographie.....	53

Abréviations

AcPh	Acétophénone
Å	Ångström
AL	Acide de Lewis
BL	Base de Lewis
BAG	Boite à Gants
BPR	<i>Back Pressure Regulator</i> = Régulateur de contre-pression
CFC	Chimie en Flux Continu
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
°C	Degrés Celsius
DFT	<i>Density Functional Theory</i> = Théorie de la densité fonctionnelle
DTS	Distribution de Temps de Séjour
EDG	<i>Electron Donating Group</i> = Groupe électrodonneur
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i> = Groupe électroattracteur
éq.	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
Me	Méthyle
max	Maximum

min	Minute
mL	Millilitre
nm	Nanomètre
PLF	Paire de Lewis Frustrée
P_{liq}	Pression de liquide
ppm	Partie par million
Rdmt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T	Température
THF	Tétrahydrofurane
<i>t-i-t</i>	<i>Tube-in-tube</i>
Tps	Temps
UV	Ultraviolet

Chapitre 1 – Introduction

1.1 Réactions d'hydrogénation catalytique

1.1.1 Historique

Lors d'études sur l'addition d'hydrocarbures insaturés sur des métaux en présence de dihydrogène, Paul Sabatier a découvert que du nickel réduit permet de faciliter la dissociation du dihydrogène et de l'ajouter sur des molécules insaturées.¹ Ceci permet alors d'obtenir des hydrocarbures saturés. Ces différentes réactions d'hydrogénation catalytique (Schéma 1) lui valurent de partager le prix Nobel en 1912 avec Victor Grignard.² De plus, ces réactions conduirent à développer une méthode générale d'hydrogénation catalytique encore utilisée actuellement.^{1,3}

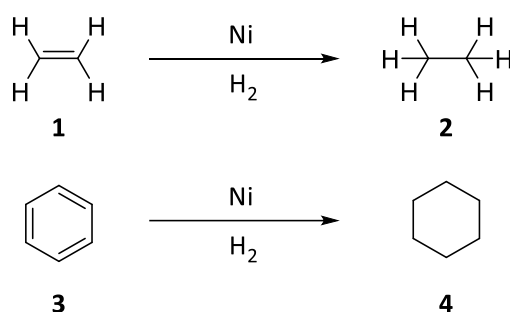


Schéma 1 - Hydrogénation par du nickel de l'éthylène (1) et du benzène (3) en éthane (2) et cyclohexane (4).

1.1.2 Intérêts

De nos jours, les réactions d'hydrogénation sont très présentes dans la chimie organique, notamment dans le domaine de la chimie fine mais aussi dans l'industrie pharmaceutique, la création de monomères pour la polymérisation ou encore la formation d'huiles et graisses.⁴ Le développement important de catalyseurs d'hydrogénation est donc sans surprise.

À l'heure actuelle, les catalyseurs utilisés peuvent être bien différents de ceux utilisés en 1900 par Sabatier. Les catalyseurs métalliques réduits sont encore couramment utilisés en catalyse hétérogène. Néanmoins, il existe également de nombreux catalyseurs homogènes, métalliques voire non métalliques. Dans cette dernière catégorie, il existe notamment les catalyseurs appelés « paires de Lewis frustrées » (PLFs). Ceux-ci ayant été décrits il y a seulement 15 ans, leur développement est encore un sujet très actuel.

Ces derniers sont très intéressants puisqu'ils sont non métalliques. En effet, contrairement à certains métaux utilisés couramment en hydrogénation catalytique, les composés utilisés en PLF sont parfois moins toxiques et plus abondants.⁵ De plus, le prix des métaux est très dépendant des offres et de la demande et est donc très variable tandis que le prix des molécules organiques reste relativement

stable. Il arrive ainsi parfois que le prix de la réaction avec des métaux soit plus important qu'en utilisant des PLFs.

La découverte des PLFs est alors très importante puisque la plupart des systèmes connus auparavant capables de rompre la molécule de dihydrogène possèdent un métal de transition en leur centre. De plus, ils sont parmi les rares systèmes capables d'effectuer à la fois la libération et l'addition propre de dihydrogène, en l'absence de substrat (Schéma 2).⁶ Il existe d'ailleurs également des exemples de déshydrogénation de substrats par l'utilisation d'une paire de Lewis frustrée.^{7,8}

Il est cependant important de noter que même le meilleur des catalyseurs PLF ne peut pas atteindre une activité plus importante que les catalyseurs métalliques.⁹ Les PLFs ne doivent donc pas être considérées comme un moyen de remplacement mais plutôt comme un complément des catalyseurs métalliques. Ces systèmes seraient très intéressants à utiliser dans des domaines où la toxicité est à tenir en compte tels que les industries pharmaceutiques par exemple ou en remplacement d'éléments peu abondants et/ou onéreux.

1.1.3 Hydrogénation par paires de Lewis frustrées

1.1.3.1 Historique et description

En 2006, lors d'études sur les interactions phosphine-borane, Douglas Stephan et son groupe de chercheurs ont découvert qu'une phosphine encombrée n'est pas capable de former un adduit de Lewis avec un borane encombré mais que la phosphine effectue plutôt une substitution sur le cycle aromatique lié au bore. De plus, ces espèces phosphonium-borate encombrées sont capables de libérer proprement du dihydrogène sous l'effet de la chaleur. À l'inverse, l'espèce phosphine-borane est également capable d'accepter une molécule de dihydrogène (Schéma 2).^{6,9,10}

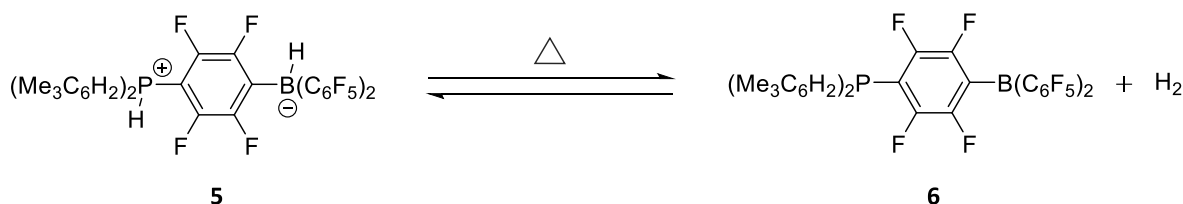


Schéma 2 - Perte (ou addition) de dihydrogène de la molécule 5 (ou 6) sous l'action de la chaleur.

C'est à partir de cette découverte que les paires de Lewis frustrées ont été définies. Une paire de Lewis frustrée est une paire d'un acide de Lewis (AL) et d'une base de Lewis (BL) qui sont trop encombrés pour former un adduit covalent (Schéma 3a). Cela leur permet de conserver leur propriétés acido-basiques et d'effectuer la rupture hétérolytique de petites molécules telles que le dihydrogène ou le dioxyde de carbone (Schéma 3b).⁹

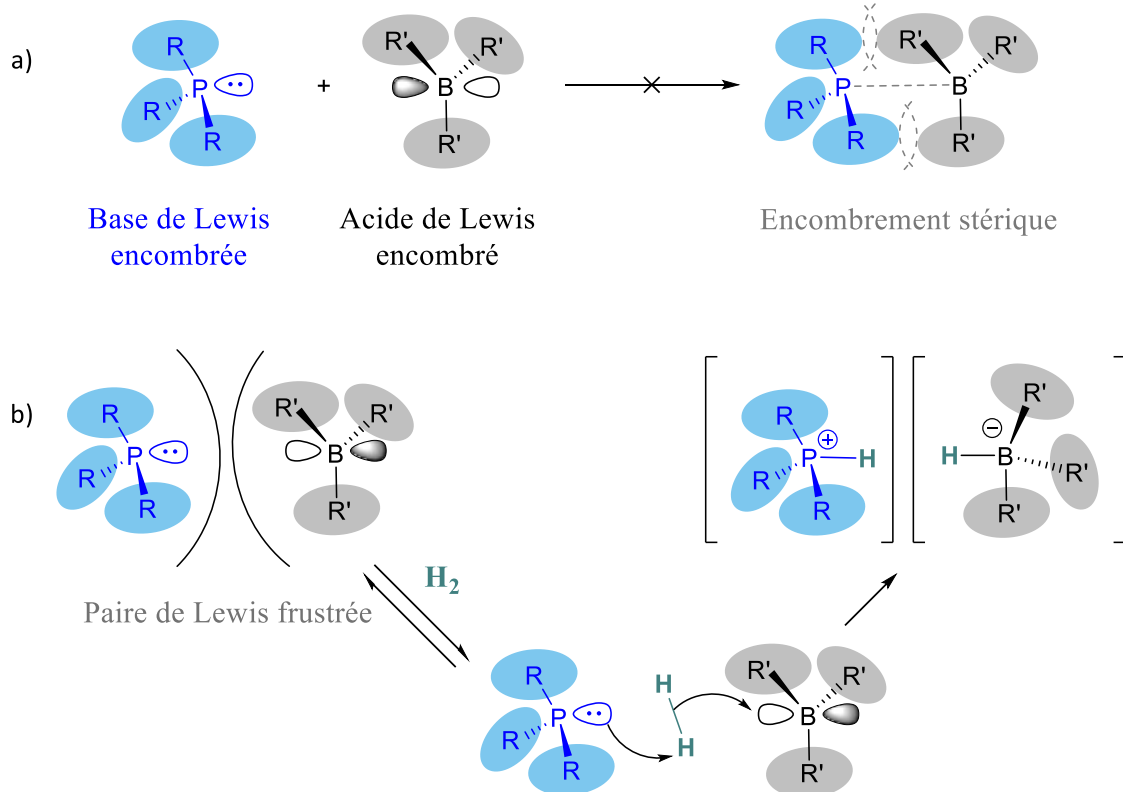


Schéma 3 - a) Principe d'une PLF et b) clivage du dihydrogène par une PLF classique afin de former un cation phosphonium et un anion borohydrure.

Le dihydrogène présent sous la forme d'un proton et d'un hydrure sur la PLF peut ensuite être transféré sur un composé insaturé afin de le réduire. Ces PLFs sont ainsi capables d'hydrogéner une large gamme de composés insaturés tels que des imines, des alcènes voire même des carbonyles.⁹

1.1.3.2 Hydrogénation de cétones

Traditionnellement, une PLF est constituée d'une phosphine ou d'une amine avec un caractère basique de Lewis fort et d'un borane hautement acide (généralement le $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$). Dans l'hypothèse où la molécule de dihydrogène est clivée par cette PLF, deux mécanismes sont possibles : le phosphonium cède son proton avant le transfert de l'hydrure (Schéma 4, partie gauche) ou inversement (Schéma 4, partie droite).^{11,12}

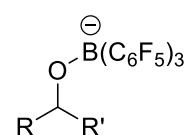


Figure 1 - Adduit de Lewis alcoolate-borane obtenu après transfert de l'hydrure.

Dans l'hypothèse où il se passe d'abord le transfert d'hydrure (Schéma 4, partie droite), l'intermédiaire formé serait un alcoolate libre en solution. Ce mécanisme n'est donc pas très plausible puisque cet alcoolate serait hautement basique. Il serait en effet plus probable que l'alcoolate soit lié à l'atome de bore.

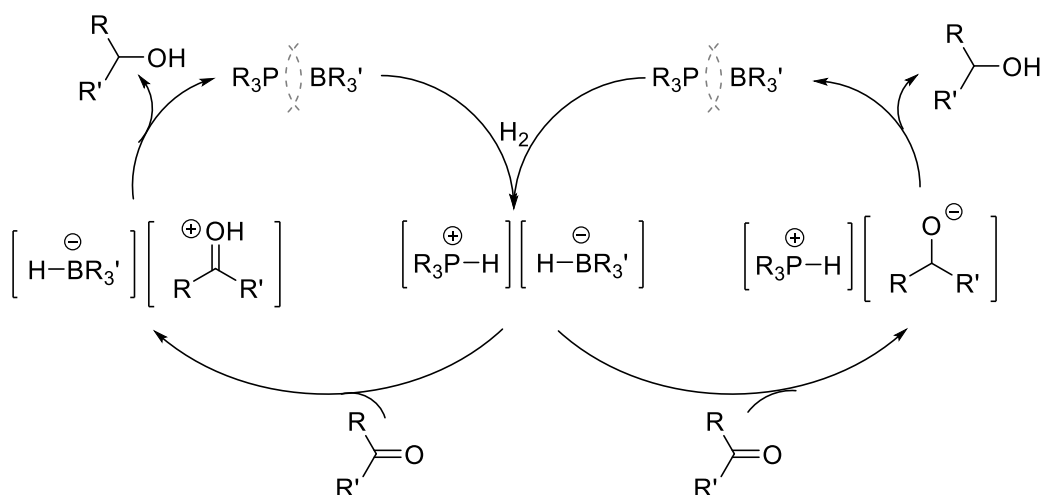


Schéma 4 - Mécanismes généraux et classiques d'addition de dihydrogène par une PLF sur un carbonyle.

Un autre mécanisme a ainsi été proposé par Heshmat et Privalov.¹³ Celui-ci suppose d'abord une interaction entre la cétone et le borane afin de former un carbocation et un bore négatif. La base de Lewis se protone ensuite simultanément à l'attaque de l'hydruire sur le carbocation (Schéma 5). À ce moment, il y a formation d'un adduit alcoolate-borane (Figure 1). Cet intermédiaire formé doit ensuite être protoné par l'acide conjugué de la base de Lewis. Malheureusement, les phosphoniums traditionnellement utilisés ne sont pas suffisamment acides pour effectuer cette protonation. L'alcoolate reste donc fortement lié à l'atome de bore (Figure 1) et empêche la formation de l'alcool désiré.^{11,13}

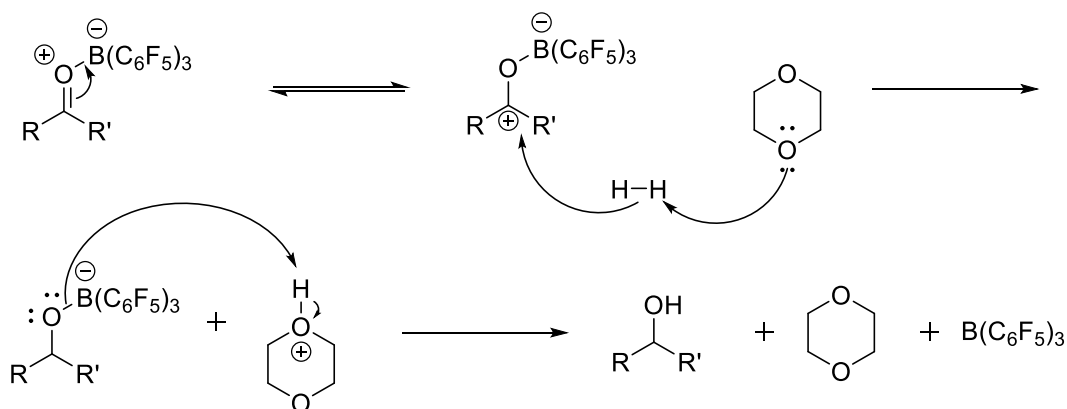


Schéma 5 - Mécanisme d'addition du dihydrogène par une PLF sur un carbonyle proposé par le groupe de Heshmat et Privalov.

Il est donc important d'utiliser une base de Brønsted plus faible, dont l'acide conjugué soit capable de protoner l'adduit alcoolate-borane formé pour obtenir l'alcool désiré. Classiquement, ce sont le THF, le dioxane, le diéthyl éther ou l'isopropyl éther qui sont utilisés.^{11,14} Des phosphines pauvres en électrons sont également plus acides que des phosphines riches en électrons et pourraient ainsi également convenir pour effectuer cette protonation.¹⁵

Ces bases ne sont pas très encombrées et forment spontanément un adduit de Lewis avec le borane utilisé. Néanmoins, cet équilibre est réversible, permettant aux deux espèces d'être libres en solution et d'agir similairement à une paire de Lewis frustrée classique. Cet équilibre étant déplacé vers les formes libres par une augmentation de température, ce type de couple acide-base est traditionnellement appelé « paire de Lewis frustrée thermiquement induite ».¹⁴

Le mécanisme de rupture du dihydrogène est supposé être réalisé de manière concertée par la base et l'acide de Lewis dans le cas d'une PLF intramoléculaire tandis que les PLFs intermoléculaires – cas des catalyseurs étudiés lors de ce travail – réagissent supposément de manière bimoléculaire avec le dihydrogène. Une PLF intermoléculaire est une espèce qui forme un « complexe de rencontre » (non covalent) et qui se stabilise par des interactions faibles de type van der Waals (Figure 2a).^{9,12} Le groupe de Das et Pati a suggéré, grâce à des calculs utilisant la DFT, que ce complexe possède en effet une longueur de liaison B-O bien plus importante que celle d'une liaison dative (3,83 Å dans le cas du complexe éther-B(C₆F₅)₃ vs 1,63 Å dans le cas d'une liaison dative B-O). La géométrie presque planaire de l'unité BC₃ centrale permet également de confirmer que la liaison n'est pas dative (Figure 2a). En effet, si la liaison B-O était dative, le plan du BC₃ serait déformé de sorte à créer une structure de type tétraédrique.¹²

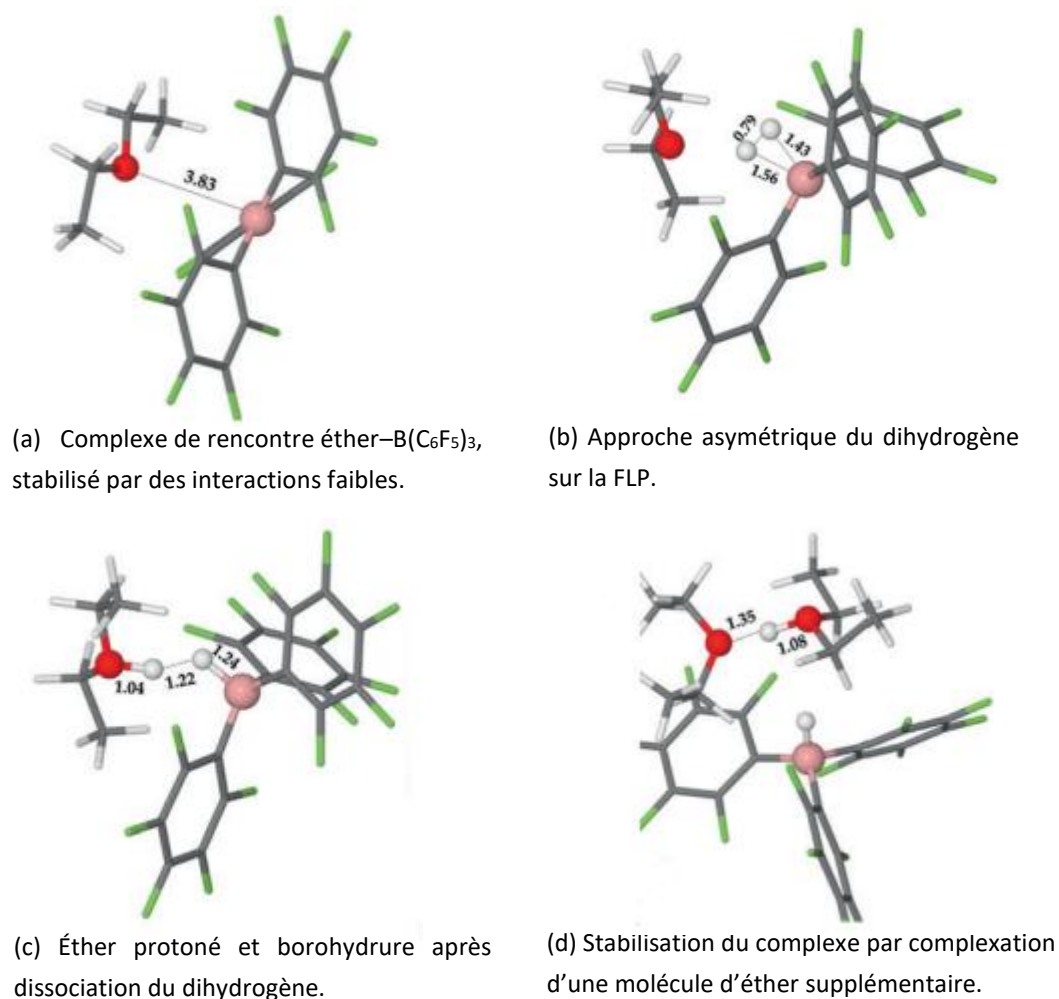


Figure 2 – Géométries de la PLF éther-B(C₆F₅)₃ et du dihydrogène au cours de la rupture du dihydrogène.

Le groupe de Das et Pati a également proposé que pour son activation, la molécule de dihydrogène approchait en premier le borane de manière « asymétrique » (Figure 2b). Ensuite, la liaison H-H s'allonge doucement avant de former une liaison faible avec l'atome d'oxygène de l'éther. Finalement, la liaison H-H se rompt afin de former l'éther protoné et le borohydrure. Les deux atomes d'hydrogène restent cependant encore liés par une liaison hydrogène – plus longue que la liaison covalente parfaite initiale (Figure 2c). Une deuxième molécule d'éther permettrait aussi de stabiliser ce complexe formé par solvation du proton, formant alors un complexe $[B(C_6F_5)_3H][Et_2OH-Et_2O]$ (Figure 2d). En présence du substrat de réaction, la deuxième molécule d'éther est remplacée par ce dernier. Il y a en effet formation d'une liaison hydrogène entre l'éther protoné et la cétone avant le transfert du proton.¹²

Le substrat – la cétone – étant aussi une base de Lewis, la réaction pourrait théoriquement s'effectuer en la seule présence du borane. Dans ce cas, la cétone est directement protonée par la rupture du dihydrogène puis la dissociation de la PLF s'effectue après le transfert d'hydrure. Cependant, les calculs théoriques du groupe de Das et Pati ont montré que le mécanisme « assisté par le solvant » (PLF éther–borane) est favorisé d'un point de vue cinétique.¹² De plus, il a été montré qu'en l'absence d'une base de Lewis supplémentaire, la réaction ne mène généralement pas à l'alcool mais plutôt à l'ester borinique.¹¹

Apparition de sous-produits

Lors de la réduction d'un carbonyle par une PLF, plusieurs sous-produits – différents de l'alcool désiré – peuvent apparaître. Tout d'abord, un adduit alcoolate-borane (Figure 1) peut être observé. Celui-ci ne pose néanmoins pas de problème à la réaction puisqu'il suffit d'ajouter un acide suffisamment fort pour protoner l'alcoolate et obtenir l'alcool désiré.¹¹

Des esters borinique et boronique peuvent également être formés (Schéma 6).¹⁶ Pour former l'ester borinique, l'alcool – qui est une base de Lewis dans ce cas – se coordine dans un premier temps à l'acide de Lewis fort. Il se produit ensuite une prototropie pour déprotoner l'alcool et casser l'aromaticité du cycle pentafluoré. Ce dernier est ensuite éliminé afin de reformer l'aromaticité et de créer l'acide borinique (Schéma 6). La formation de cette molécule peut être limitée en utilisant une base de Lewis qui soit suffisamment acide pour dissocier le dihydrogène mais pas assez pour effectuer la prototropie. C'est le cas des éthers utilisés traditionnellement, contrairement à la cétone protonée, qui est trop acide.

L'ester borinique peut également être formé à partir de la cétone protonée. En effet, dans le cas de cétones très riches en électrons, l'atome d'oxygène est très basique, favorisant la liaison avec l'atome de bore. Cette liaison étant forte, la prototropie est favorisée afin d'obtenir un produit neutre. Il y a ainsi formation d'un ester borinique. C'est pour cette raison que des carbonyles portant des groupements électrodonneurs (EDGs) ne peuvent pas former l'alcool avec la PLF éther- $B(C_6F_5)_3$.

Il est aussi cependant important de préciser que l'ester borinique ne peut, dans tous les cas, être formé qu'en quantité substœchiométrique au maximum puisque le borane est alors détruit.

Bien que l'ester borinique formé soit moins réactif que le borane, il est possible également que celui-ci se lie à une deuxième molécule d'alcool afin de former l'ester boronique correspondant.

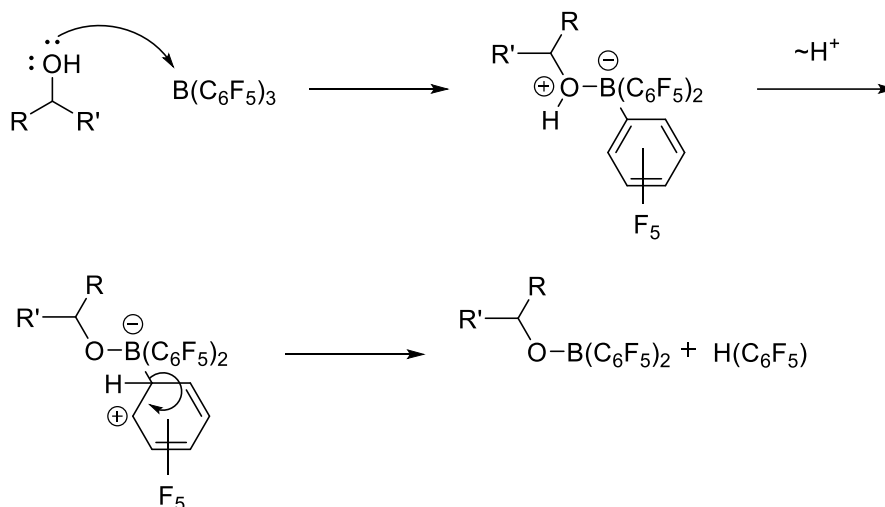


Schéma 6 - Formation de l'ester borinique par réaction entre l'alcool formé après réduction de la cétone et le borane catalytique.

Il est finalement également possible de voir apparaître un alcène (Schéma 7). Celui-ci est formé via une élimination d'ordre 1 à partir de l'alcool formé, passant donc par un carbocation intermédiaire.¹⁷ Un moyen de diminuer la formation de l'alcène est de diminuer la stabilité du carbocation en ajoutant des groupements électroattracteurs (EWGs) voire de l'empêcher totalement par l'absence de proton en β du groupe partant.

Cet alcène pourrait également être formé par une élimination d'ordre 1 de l'ester borinique.

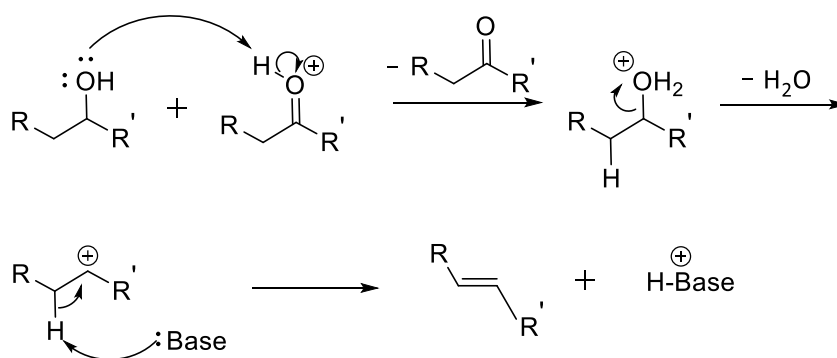


Schéma 7 - Formation de l'alcène par réaction entre l'alcool formé après réduction de la cétone et la cétone protonée.

1.1.4 Enjeux

À l'heure actuelle, la recherche en catalyse par PLF est très développée dans le domaine des réductions des alcènes mais très peu sur la réduction des cétones. En effet, cette famille de molécules est plus

complexe à étudier en présence d'un borane à cause de la haute oxophilie de l'atome de bore, ce qui provoque la formation des adduits alcoolate-borane ou des esters boriniques. Il est donc nécessaire de choisir des catalyseurs appropriés afin d'éviter ce problème.¹¹

Les réactions d'hydrogénation restent aussi relativement dangereuses de par l'utilisation de dihydrogène. En effet, ce gaz est hautement inflammable et peut causer des explosions, surtout lorsqu'il est utilisé à haute pression.¹⁸

La plupart des réactions d'hydrogénation sont réalisées en *batch*. Cependant, cette technique présente des inconvénients tels qu'un faible contrôle sur le transfert de masse et de chaleur. Ceci n'est pas très important lorsque la réaction est effectuée à petite échelle mais peut s'avérer très problématique à plus grande échelle. Un autre désavantage très important des réactions en *batch* est le mauvais contrôle du dihydrogène, que ce soit d'un point de vue de sa sécurité (fuites, stockage, etc) ou de sa pression. À nouveau, à haute pression, cet aspect peut devenir très dangereux.

Il est donc intéressant d'utiliser des techniques comme la chimie en flux continu afin de contrôler plus précisément les réactions d'hydrogénation catalytique. Ceci est un enjeu assez important puisqu'aucune réaction d'hydrogénation par utilisation de PLFs n'a, à notre connaissance, encore été réalisée en chimie en flux continu. Des réactions de carbonylation par PLFs ont cependant été réalisées par différents groupes de chercheurs, prouvant que ce type de système peut toutefois être compatible avec des techniques de chimie en flux continu.^{19,20} Ces résultats sont ainsi assez encourageants quant au développement des PLFs en chimie en flux continu.

1.2 Chimie en flux continu

La chimie en flux continu (CFC) est une autre méthode de mise en œuvre de réactions. Lors de celle-ci, les solutions de réactifs sont pompées à travers une série de tubes puis passent dans un réacteur clos afin d'être mélangées dans des conditions de réaction précises. Les produits obtenus repassent ensuite à travers une autre série de tubes avant d'être collectés. De plus, tout le système des canaux est fermé depuis l'entrée des solutions jusqu'à la sortie des produits, empêchant l'entrée d'autres composants (de l'air par exemple) dans la ligne de conduction.

La ligne de conduction de réactions d'hydrogénation catalytique en phase homogène au sein d'un réacteur de flux continu est reprise au Schéma 8.²¹ Dans celui-ci, les réactifs sont mélangés au sein même du réacteur. Dans certaines réactions, plusieurs solutions de réactifs sont pompées par différents tubes et se rejoignent en un seul canal avant d'arriver au niveau du réacteur (ligne pointillée sur le Schéma 8). Les réactifs/produits peuvent également être pompés/récoltés en continu afin de produire à plus grande échelle.²²

La chimie en flux continu se différencie de la chimie en *batch* de par l'utilisation de réacteurs à canaux, souvent de faible diamètre. Lorsque ce dernier s'étend entre le submicromètre et le millimètre, ils sont aussi appelés « microréacteurs ».²³

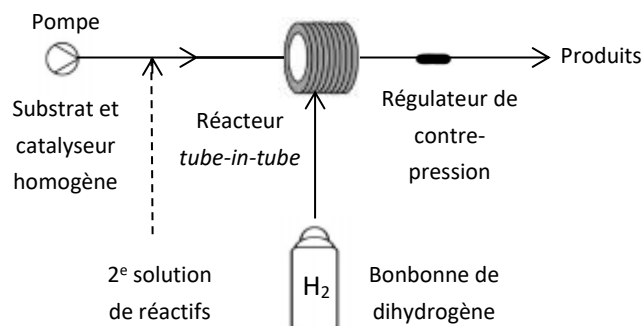


Schéma 8 - Ligne de conduction d'une réaction d'hydrogénation catalytique homogène dans un réacteur de flux continu.

1.2.1 Avantages de la chimie en flux continu

La chimie en flux continu présente des avantages certains par rapport à la chimie en *batch*, d'un point de vue sécurité mais également d'efficacité de réaction.

1.2.1.1 Sécurité de conduction des réactions

L'avantage le plus important de la chimie en flux continu est qu'elle permet le contrôle précis de paramètres tels que la température et la pression de gaz. Elle limite ainsi les risques d'emballement thermique et d'explosions.^{21,22} Si jamais une fuite de gaz et donc une « explosion » arrivait, elle serait localisée dans un réacteur de faible volume et l'impact serait donc très limité, contrairement à une hydrogénation en réacteur en *batch*.

Dans le cas d'hydrogénations à catalyse hétérogène, les catalyseurs peuvent être contenus dans une cartouche (dans le cas du H-Cube[®] par exemple, Figure 3)²⁴. Ils présentent alors moins de risques liés à leur utilisation. Ils ne se mélangent pas non plus aux réactifs et limitent ainsi les risques de contaminations.^{25,26}



Figure 3 - Cartouches de catalyseur hétérogène (CatCart) de différentes tailles utilisées dans le H-Cube[®].

La disposition de réacteurs en série permet également d'utiliser directement les produits de la première réaction pour effectuer la suivante. Ceci permet donc par exemple d'éviter la manipulation de composés intermédiaires dangereux ou instables.

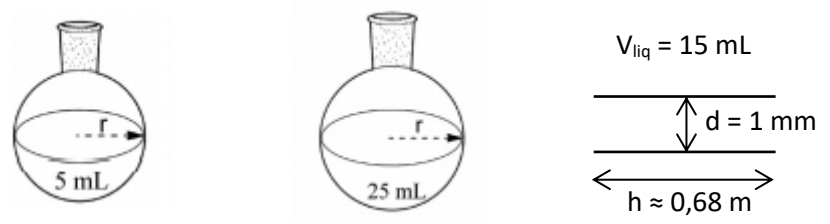
1.2.1.2 Amélioration des paramètres de réaction

En plus d'apporter de la sécurité lors de la conduction des réactions, la CFC peut améliorer les conditions de réaction utilisées. D'une part, il est possible, en CFC, d'imposer une pression plus importante que la pression atmosphérique au liquide qui passe au travers des canaux, à l'aide d'un régulateur de contre-pression (BPR) (situé après le réacteur - Schéma 8). Ceci permet d'augmenter le point d'ébullition des composés (réactifs comme solvant) et ainsi d'effectuer les réactions à plus haute température tout en restant en phase liquide. En effet, la pression et la température évoluant proportionnellement l'une par rapport à l'autre, si la pression de vapeur saturante (pression à laquelle se trouve le liquide à la température d'ébullition $T_{éb}$) est augmentée manuellement, la $T_{éb}$ est également augmentée.²²

Puisqu'il est possible de travailler à de plus hautes températures, les vitesses de réaction peuvent ainsi être significativement augmentées par rapport à une réaction réalisée en *batch*. Il est donc également possible de réaliser des réactions dans des conditions inatteignables en *batch*. Cette pression plus importante facilite également la dissolution du gaz dans le solvant.^{21,22}

De plus, de par son faible diamètre de canaux, la CFC permet d'obtenir un rapport surface/volume beaucoup plus important qu'en *batch*. L'aire interfaciale est donc très importante et la distribution de masse et de chaleur au sein du réacteur est donc grandement améliorée (Tableau 1).²¹

Tableau 1 - Aire interfaciale de monocols utilisés en *batch* et d'un canal utilisé en chimie en flux continu.



Rayon r (m)	0,014	0,021	0,0005
Aire interfaciale a (m ² m ⁻³)	214 ^a	143 ^a	4003 ^b

^aCalculé par l'équation [1]. ^bCalculé par l'équation [2].

$$a = \frac{S}{V} (\text{sphère}) = \frac{4\pi r^2}{\frac{4}{3}\pi r^3} = \frac{3}{r} \quad [1]$$

$$a = \frac{S}{V} (\text{cylindre}) = \frac{2\pi r h + 2\pi r^2}{\pi r^2 h} = \frac{2h + 2r}{r h} \quad [2]$$

La diffusion du dihydrogène est également favorisée via un mélangeur ou grâce à une membrane perméable au gaz, ce qui permet de saturer le solvant en dihydrogène et de favoriser son contact avec les autres composants du mélange.^{21,25} Les conversions, rendements et vitesses de réaction devraient ainsi être plus importantes en CFC qu'en *batch*.^{22,23}

1.2.1.3 Optimisation des processus

En CFC, il est également possible de placer différents réacteurs en série. Le produit de la première réaction est ainsi directement utilisé comme réactif pour la réaction suivante. Ceci permet considérablement de gagner du temps dans les traitements de réaction. De plus, il est également possible de placer des techniques d'analyse (UV, conductivité, pH, IR) ainsi que des séparateurs de phase dans la série, facilitant les analyses et le changement de solvant. Cette technique permet également d'optimiser et de sécuriser des processus dans lesquels des intermédiaires instables ou dangereux sont formés.^{22,27} Ce type de processus peut néanmoins apporter des contaminations d'une réaction à l'autre et ne doit donc être utilisé que pour des cas où ces composés ne peuvent provoquer de réactions secondaires.²⁷

De plus, étant donné que les réactifs peuvent être pompés en continu, il est possible de former une grande quantité de produit en un temps relativement court, sans pour autant augmenter les risques qui sont habituellement assimilés à une synthèse à grande échelle. L'efficacité de la réaction est aussi plus importante pour une synthèse à grande échelle en flux qu'en *batch* grâce à l'aire interfaciale plus importante (sachant que celle-ci diminue au plus la taille du monocol dans le lequel est effectuée la réaction augmente).²⁸ Le seul moyen d'augmenter l'aire interfaciale en *batch* est d'augmenter la vitesse d'agitation de la solution.

Il est également possible d'utiliser des réacteurs CFC à canaux plus larges ou d'utiliser plusieurs réacteurs en série (pour une même réaction – sans ajout de réactifs supplémentaires) pour des applications à plus grande échelle.²¹

1.2.2 Différents types de réacteurs d'hydrogénations

Il existe, tout comme en *batch*, différents réacteurs – très généraux ou très spécifiques – en fonction de l'application voulue. La série des H-Cube[®] a, par exemple, été créée spécifiquement pour réaliser des réactions d'hydrogénation catalytique. En effet, ceux-ci génèrent *in situ* le dihydrogène à partir de l'électrolyse de l'eau. Ils limitent ainsi les risques d'explosions et de fuites dus au stockage et à l'utilisation d'une bonbonne de dihydrogène, contrairement à des réacteurs plus généraux. Le H-Cube[®] a été développé en plusieurs modèles en fonction de la taille de production désirée.²⁹

Les deux types de réacteurs, le H-Cube[®] (spécifique) et le Vapourtec[®] *tube-in-tube* (plus général pour tout type de gaz), utilisés lors de ce travail sont présentés dans la partie « 5.2 Réacteurs et appareils utilisés ».

1.2.3 Différents flux possibles

En mécanique des fluides, il existe deux grands types d'écoulements : laminaire ou turbulent. En CFC, le flux est généralement de type laminaire et le transport de masse et de chaleur est déterminé par la diffusion. Sans l'utilisation de structures spéciales ou de mécanismes actifs, il n'existe pas beaucoup de mélanges avec un flux turbulent.²⁷

Dans le cas des réactions d'hydrogénation, le système est également biphasique. En général, le flux est plutôt segmenté (Figure 4a) qu'annulaire (Figure 4b). Les courants toroïdaux générés dans le liquide et le gaz facilitent le mélange et le transfert de masse.²¹

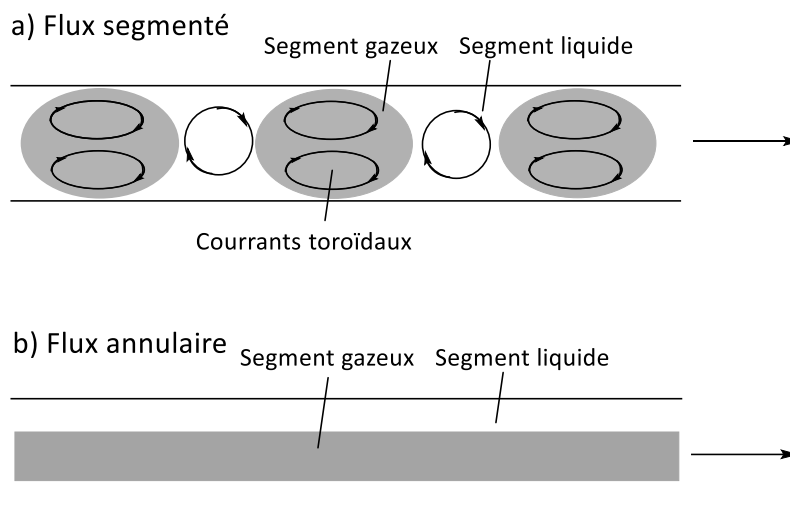


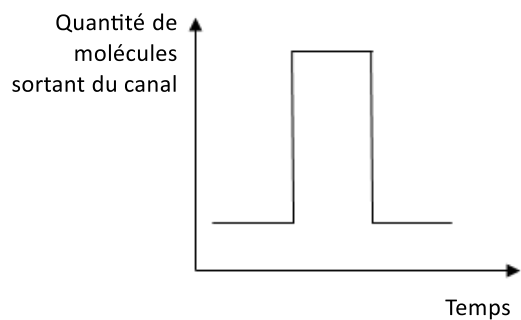
Figure 4 - Régimes dans un système gaz-liquide : a) flux segmenté et b) flux annulaire.

1.2.4 Distribution du temps de séjour

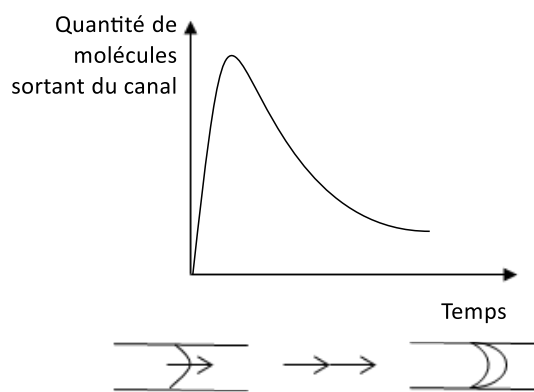
En chimie en flux continu, le temps de séjour correspond au temps moyen nécessaire à la molécule pour traverser le réacteur depuis son lieu d'injection jusqu'à sa récolte (Figure 5d). Néanmoins, toutes les molécules ne se déplacent pas exactement à la même vitesse dans les canaux. En effet, les molécules situées au centre du canal circulent plus rapidement et laissent les molécules situées sur les bords un peu en retrait (Figure 5b). Il y a ainsi plus de molécules qui sortent au début qu'à la fin. Le temps de séjour n'est donc pas une valeur unique mais correspond plutôt à une distribution de temps de séjour (DTS).³⁰ De par ce phénomène, la distribution n'est pas « carrée » (Figure 5a) mais plutôt déformée (Figure 5b).

Le phénomène de diffusion moléculaire déforme également la distribution en l'aplatissant (Figure 5c). D'autre part, au plus le temps de séjour est important, au plus la diffusion est importante. La distribution est donc également plus large.

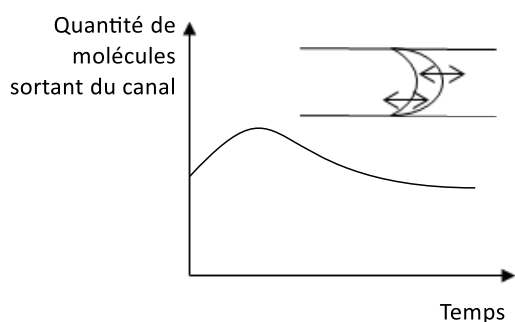
Dans le cas de réactions d'hydrogénation, le gaz coupe le segment de liquide et élargit ainsi encore plus la distribution. Il est donc intéressant d'augmenter la pression de gaz puisque celui-ci étant plus comprimé, les segments de gaz sont moins longs et l'aplatissement de la distribution est alors moins important. Ceci permet ainsi d'obtenir un temps de séjour plus faible.



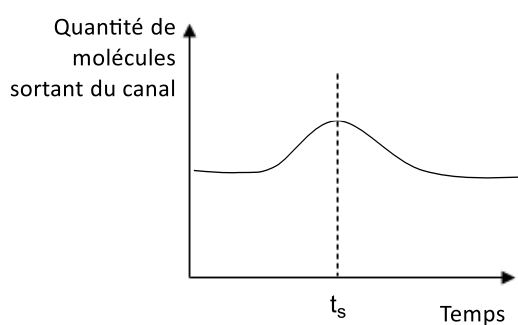
(a) Distribution idéale.



(b) Molécules au centre du canal diffusant plus rapidement.



(c) Phénomène de diffusion aplatissant la distribution.



(d) Temps de séjour = moyenne de la distribution.

Figure 5 - Distribution du temps de résidence dans différents cas.

La méthode de chimie en flux continu se présente ainsi comme une technique aux nombreux avantages pour la conduction de réactions. Combinée à l'utilisation de paires de Lewis frustrées, celle-ci devrait donc permettre d'ouvrir la voie sur de nouvelles manières de réaliser les réactions d'hydrogénation catalytique, en synthèse totale ou en industrie.

Chapitre 2 – Objectifs

L'objectif principal de ce travail était de développer les réactions de réduction de carbonyles en alcools par des paires de Lewis frustrées en chimie en flux continu. Plus particulièrement, nous nous sommes concentrés sur des cétones possédant des fonctions chimiques sensibles lors de réactions d'hydrogénation par catalyse métallique. Des molécules contenant des groupements nitro, halogènes ou encore nitriles ont ainsi été étudiées. Les acétophénones ont spécialement été ciblées puisqu'il s'agit de composés modèles commercialement disponibles (Figure 6).

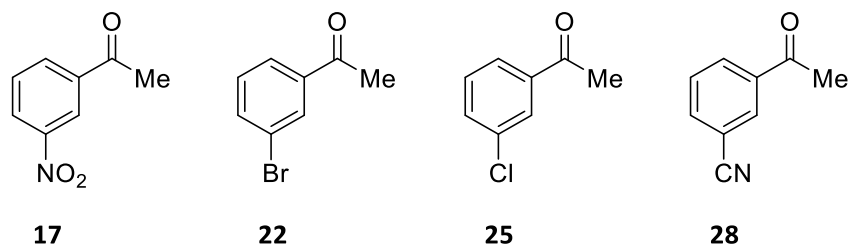


Figure 6 – Substrats étudiés lors de ce travail.

Dans un premier temps, les réactions en utilisant la paire de Lewis dioxane- $B(C_6F_5)_3$ ont été réalisées dans un réacteur autoclave afin de déterminer les paramètres à imposer en CFC. La température, la pression de dihydrogène, la concentration en réactif et le temps de réaction nécessaire ont ainsi été investigués. À partir d'un débit moyen imposé, les conditions de réaction (température, pression de dihydrogène et de liquide et débit de liquide) ont ensuite été optimisées dans le but d'obtenir de hauts pourcentages de conversion et de rendement.

En théorie, la température devrait être augmentée puisque, par les lois de la cinétique, la vitesse de la réaction augmente avec la température. La pression de dihydrogène devrait également être plus importante afin de favoriser la rencontre avec les autres composés. Une pression de liquide plus élevée devrait aussi permettre de garder la solution en phase liquide plus facilement et donc faciliter la rencontre. Finalement, le débit devrait quant à lui être plus faible pour augmenter le temps passé au sein du réacteur.

D'autres catalyseurs peuvent aussi être testés. Ceux-ci doivent toujours contenir une BL qui puisse protoner l'alcoolate formé, en combinaison avec un AL fort. Des éthers plus encombrés que le dioxane ont ainsi été considérés, permettant de favoriser l'équilibre vers la forme de l'AL libre. Lors de ce travail, l'activité de la base de Lewis 2,5-diméthyltétrahydrofurane a, en particulier, été étudiée. Des phosphines pauvres en électrons en combinaison avec des boranes hautement acides de Lewis tels que le $B(C_6F_5)_3$ pourraient également être utilisées.

Deux types de réacteurs ont été utilisés pour réaliser la même réaction – un réacteur de CFC et un réacteur autoclave. Le premier réacteur est un réacteur *tube-in-tube*, nécessitant l'utilisation d'une bonbonne externe de dihydrogène.

Finalement, l'objectif à long terme serait de réaliser des réductions énantiosélectives de cétones. Pour ce faire, un AL chiral et/ou une BL chirale doivent être utilisés. Des oxazolines (Figure 7) ont par

exemple déjà été employées par le groupe de Gao *et al.* en combinaison avec le $B(C_6F_5)_3$ pour réduire des acétophénones pauvres en électrons.^{31,32} Des boranes chiraux, tel que celui présenté à la Figure 7, ont également déjà été utilisés dans des hydrogénations asymétriques par PLF.^{32,33} Il est également possible d'imaginer de combiner un AL chiral et une BL chirale pour essayer d'augmenter l'énantiosélectivité.

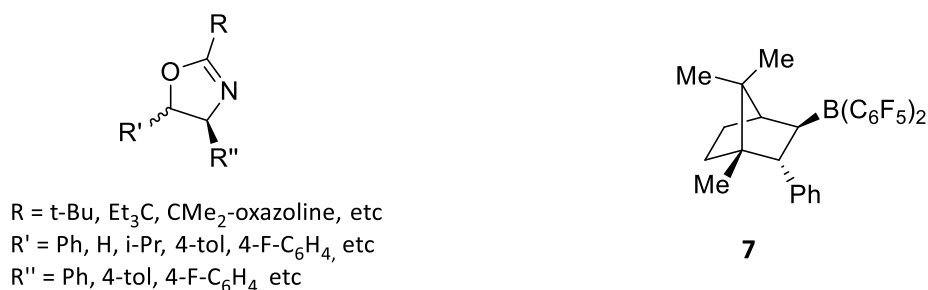


Figure 7 - Oxazolines utilisées comme bases de Lewis chirales par Gao *et al.* et borane chiral utilisé par Klankermayer *et al.*

Si la méthode de CFC se montre véritablement plus efficace que la méthode en *batch*, ceci permettrait d'élargir le champ d'applications des hydrogénations de carbonyles lors des synthèses totales ou en industrie.

Plusieurs médicaments comportent une fonction alcool, qui provient parfois de la réduction d'un carbonyle par une hydrogénation catalytique. L'étape clé de la synthèse de l'antibiotique (+)-thiamphenicol (**10**) est, par exemple, une réduction d'une cétone par du ruthénium catalytique, par hydrogénation asymétrique (catalyse homogène avec différents ligands) (Schéma 9) ou par transfert d'hydrogène.³⁴ Dans un cas comme celui-ci, les PLFs pourraient être utilisées afin d'améliorer la sécurité de la réaction ainsi que l'effet environnemental et économique.

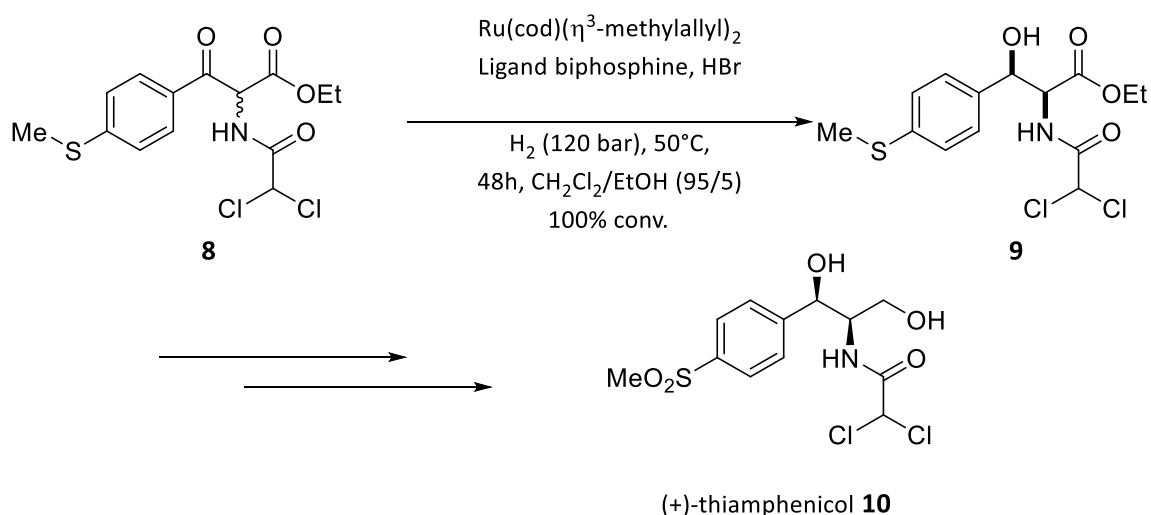


Schéma 9 - Hydrogénation asymétrique en catalyse homogène par du ruthénium pour la synthèse de (+)-thiamphenicol.

Chapitre 3 – Résultats et discussions

3.1 Optimisation des conditions obtenues en *batch*

3.1.1 Réduction de l'acétophénone (**11**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

Le premier réactif choisi pour ce travail était l'acétophénone (**11**) car il s'agit d'un composé modèle disponible commercialement. De plus, il existe une large gamme d'acétophénonnes substituées, également commercialement disponibles, pouvant être étudiées. La réaction représentée au Schéma 10 a ainsi pu être lancée, à partir du travail de Ashley et de ses collègues.¹⁴

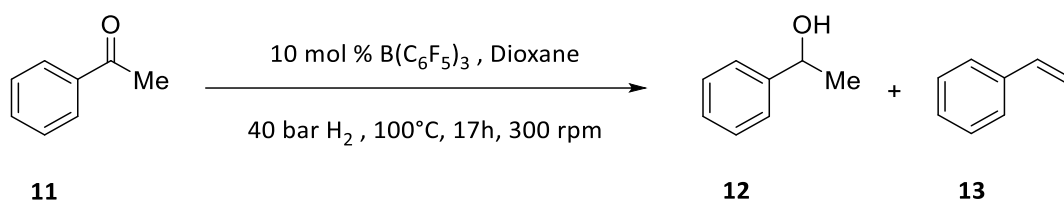


Schéma 10 - Réduction de l'acétophénone (**11**) par une PLF dans un réacteur autoclave.

Malheureusement, après un contrôle par RMN ¹H, aucun de ces deux produits (**12** et **13**) n'a été observé. En effet, les signaux principaux correspondaient à l'acétophénone initiale (**11**). Des signaux supplémentaires, similaires à l'alcool désiré **12**, ont néanmoins été observés. En effet, des doublets à 1,39 et 1,47 ppm ainsi que des quadruplets à 4,25 et 4,54 ppm ont été attribués à un mélange de composés borés. Celui-ci pourrait être un mélange de l'ester borinique **14** avec l'adduit **15** ou l'ester borinique **16** (Figure 8). Ce mélange n'a cependant pas pu être déterminé avec précision d'après le spectre RMN ¹¹B. Ce genre de composés a déjà été observé dans des cas similaires par d'autres groupes de chercheurs, en raison de la haute oxophilie de l'atome de bore.^{11,14,16}

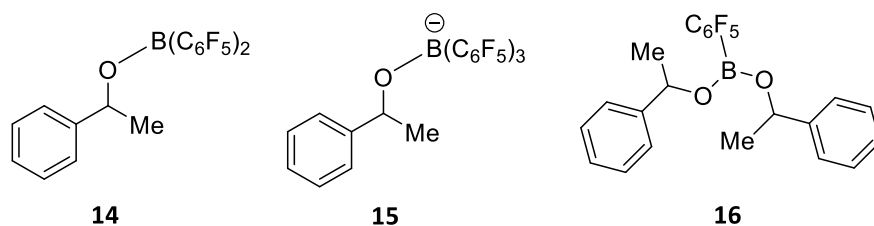


Figure 8 - Structures des composés supposément formés : ester borinique, adduit alcoolate-borane, ester borinique.

Dans un second temps, la réaction a été chauffée à 150°C pendant 16h. À ce moment, des traces de styrène (**13**) ont été observées. Les signaux correspondaient effectivement à ceux du spectre de référence.³⁵ Dans ce cas, aucune trace de l'ester borinique **15** n'a été observée et il restait une grande quantité de l'acétophénone initiale (**11**) dans le mélange.

Il n'y a en effet, à notre connaissance, pas d'exemple d'alcool **12** obtenu par cette méthode en utilisant le dioxane comme BL.¹⁴ Ceci peut s'expliquer par la trop grande richesse en électrons du composé,

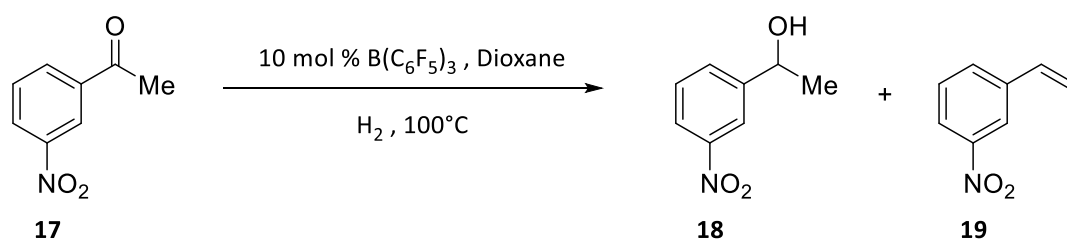
permettant de stabiliser le carbocation intermédiaire et favorisant la formation de l'alcène (Schéma 7).

3.1.2 Réduction du 3'-nitroacétophénone (**17**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

Etant donné que la réaction ne fonctionnait pas avec des composés trop riches en électrons, il était raisonnable de se tourner vers des substrats possédant des EWGs, tels que la 3'-nitroacétophénone (**17**, Tableau 2).

Comme indiqué dans le Tableau 2, la réaction a bien fonctionné à 100°C, même lorsque la pression de dihydrogène a été diminuée (Tableau 2, entrées 2-4). Néanmoins, peu importe les conditions, l'alcène **19** a toujours été formé. Sachant que la réaction a bien fonctionné pendant la nuit et à faible pression, le temps de réaction a été diminué (Tableau 2, entrée 5). D'après les résultats obtenus, la réaction a bien fonctionné avec seulement 4h de réaction, spécialement à 10 bar de pression de dihydrogène (Tableau 2, entrée 6).

Tableau 2 - Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ dans un réacteur autoclave. Conversion et rendements par RMN ¹H du 3'-nitrophényléthanol (**18**) et du 3'-nitrostyrène (**19**) selon différentes conditions de réactions (temps, pression de dihydrogène, température et agitation).



Entrée	Concentration de 17 (M)	Tps de réaction (h)	P _{H₂} (bar)	T (°C)	Agitation (rpm)	Conversion par RMN ¹ H (%)	Rdmt par RMN ¹ H de 18 (%)	Rdmt par RMN ¹ H de 19 (%)
1	0,28	≈ 64	40	100	300	98	97	1
2	0,25	17	40	100	300	> 99	99	1
3	0,25	17	20	100	300	> 99	99	1
4	0,25	17	5	100	300	94	93	1
5	0,25	4	5	100	300	79	77	2
6	0,25	4	10	100	300	97	94	3
7 ^a	0,25	4	≈ 1	100	900-1400	2,6	2,6	0
8 ^{a,b}	0,25	4	≈ 1	100	1400	3,2	3,2	0
9 ^{a,b}	0,25	96	≈ 1	100	1400	4,8	4,8	0

^aRéalisée dans un Schlenk. ^bSchlenk et réfrigérant séchés préalablement au décapeur thermique avec des cycles vide/Argon.

Au vu des résultats à faibles pressions, la réaction a été lancée sans réacteur, uniquement dans un Schlenk surmonté d'un réfrigérant sous atmosphère de dihydrogène (Figure 9). Malgré que ce

montage expérimental apporte plus d'eau dans le milieu, le groupe d'Ashley a montré que cette PLF spécifique est assez stable en présence d'eau.³⁶ En effet, contrairement aux autres PLFs, la déprotonation de l'adduit $\text{H}_2\text{O-B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ par le dioxane est réversible grâce à la très faible basicité de Brønsted de ce dernier. La réduction du carbonyle **17** se déroule donc toujours mais est légèrement inhibée par la présence d'eau. Une réaction a été réalisée sur une semaine (Tableau 2, entrée 9) afin de prouver cette hypothèse. Celle-ci montre bien qu'après 96h de réaction, la conversion est plus importante qu'en 4h de réaction (Tableau 2, entrées 7 et 8). Malheureusement, la conversion relativement faible prouve que la réaction est trop lente sans utilisation d'une pression de dihydrogène plus importante et cause probablement la destruction du catalyseur avant la fin de la réaction. Il est donc nécessaire d'utiliser une pression de dihydrogène plus importante pour réaliser la réduction de cette cétone.

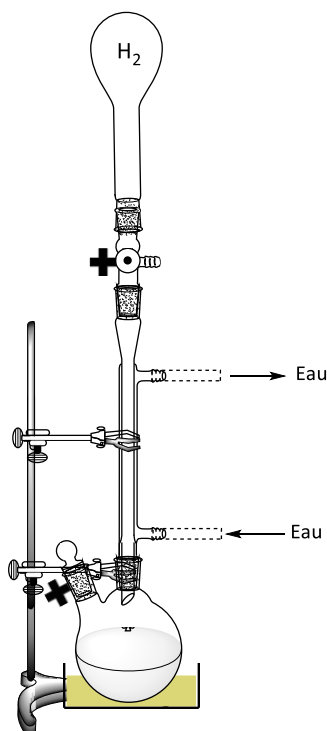


Figure 9 - Hydrogénation de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par la PLF dioxane- $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ dans un Schlenk sous atmosphère de dihydrogène.

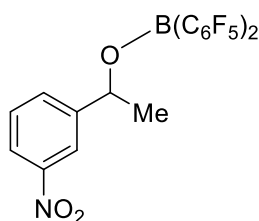
Pour toutes les réactions présentées dans ce travail, la conversion et le rendement ont été calculés à partir des spectres RMN ^1H . Ceci a été fait dans un but uniquement qualitatif et ne permet pas d'obtenir des résultats quantitatifs. Dans cette application précise, des résultats quantitatifs ne sont pas nécessaires ; les rendements ne permettant que de comparer les résultats ensemble pour réaliser l'optimisation.

Pour chacune des molécules, un et un seul signal caractéristique a été identifié, intégré et normalisé à un hydrogène (I_n). Ce sont les signaux correspondant au méthyle qui ont été intégrés dans le cas de la cétone **17** (réactif) et de l'alcool **18** (produit) et le signal d'un proton de l'alcène **19** (produit) dans le cas de ce dernier. La conversion et le rendement sont ensuite calculés par les équations [3] et [4], respectivement.

$$\text{Conversion (\%)} = \frac{\sum I_{n\text{produits}}}{\sum I_{n\text{produits}} + I_{n\text{réactif}}} \cdot 100 \quad [3]$$

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{I_{n\text{produit désiré}}}{\sum I_{n\text{produits}} + I_{n\text{réactif}}} \cdot 100 \quad [4]$$

Etant donné que le dihydrogène a une faible solubilité dans le dioxane, une dernière réaction a été réalisée dans le réacteur autoclave en utilisant seulement 10 équivalents de dioxane et l'hexane comme solvant.³⁷ À nouveau, similairement à la première expérience réalisée avec l'acétophénone (**11**), de l'ester borinique (**20**, Figure 10) a été formé au cours de la réaction (1,5 % de rendement). Cependant, les résultats étaient assez satisfaisants puisque pour un même temps de réaction (4h), les conversion et rendement obtenus (en alcool **18**) sont respectivement de 80 et 77 % (et < 1 % en alcène **19**). Il est normal que cette réaction donne une conversion plus faible que les réactions réalisées avec le dioxane comme solvant. En effet, puisque la quantité de ce dernier est plus faible, les possibilités de rencontre avec le borane pour former la PLF diminuent.



20

Figure 10 - Ester borinique formé lors de la réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par une PLF dans l'hexane (dans un réacteur autoclave).

Les résultats obtenus en réacteur autoclave pour la réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par la paire de Lewis frustrée dioxane-B(C₆F₅)₃ étant assez satisfaisants, le système a pu être transféré dans les réacteurs de chimie en flux continu (voir point 3.2.2.1).

3.2 Tests en chimie en flux continu

3.2.1 Réacteur H-Cube®

Les premiers tests de réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) en CFC étaient supposés être réalisés dans le réacteur H-Cube®. Malheureusement, seuls les tests de bon fonctionnement de l'appareil ont pu être effectués avant l'apparition de problèmes techniques, nécessitant son envoi en révision.

Durant cette phase, la réduction de la molécule **17** a été réalisée à l'aide d'un CatCart au palladium sur charbon. Ceci était relativement efficace puisque qu'une conversion supérieure à 99 % a pu être observée pour un débit de 0,250 mL/min à température ambiante pour une pression de dihydrogène de seulement 10 bar. La molécule **21** (Figure 11) a été formée au cours de la réaction en seulement 25 minutes. Malheureusement, bien que ce catalyseur ait réduit la cétone en alcool, il a également réduit le groupement nitro en amine. Ce comportement est typique des catalyseurs métalliques. Au contraire, les catalyseurs PLF ne réduisent pas le groupement nitro et permettent ainsi une meilleure sélectivité et compatibilité avec différents groupements fonctionnels.

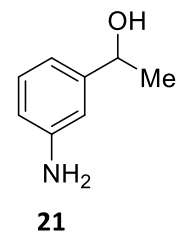


Figure 11 – 1-(3-aminophényl)éthanol formé par la réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par un catalyseur hétérogène au palladium.

3.2.2 Réacteur *tube-in-tube* Vapourtec® de 15 mL

3.2.2.1 Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

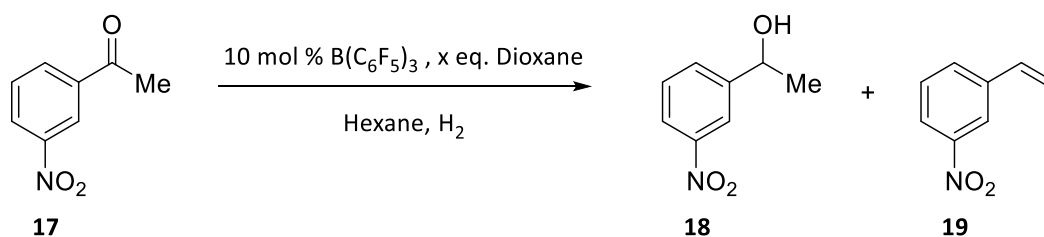
La première réaction d'hydrogénation catalytique homogène réalisée en CFC est présentée au Tableau 3. Celle-ci a été réalisée à partir des paramètres optimisés obtenus dans le réacteur autoclave en utilisant l'hexane comme solvant (10 bar, 100°C).

Pour la première réaction effectuée, un débit de 0,250 mL/min a été choisi (Tableau 3, entrée 1). Celui-ci est un débit moyen permettant facilement l'optimisation dans un sens ou dans l'autre. Lors de cette réaction, seulement des traces de l'alcool **18** ont été observées, possiblement à cause de problèmes de pression de liquide apparus au cours de la réaction. En effet, à un débit deux fois plus important (Tableau 3, entrée 2), le même rendement a été obtenu en un temps beaucoup plus court avec une pression de liquide (P_{liq}) mieux contrôlée.

Malheureusement, pour ces deux réactions, le réactif **17** a précipité rapidement dans la boucle d'injection et dans les tuyaux. Ceci a fortement augmenté la pression de liquide, faisant stopper la pompe.

La concentration de la cétone **17** a alors été diminuée afin de limiter ces effets indésirables. La concentration du dioxane étant calculée à partir de celle de la cétone, la concentration de celui-ci a également été diminuée dans le mélange, provoquant une moins bonne solubilité des deux réactifs solides (cétone **17** et borane). Ceux-ci ont à nouveau précipité dans les tubes, nécessitant finalement l'augmentation de la quantité de dioxane de 10 à 20 équivalents pour la suite de l'optimisation (Tableau 3, entrées 3-18).

Tableau 3 - Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC (10 mol % d'acide de Lewis). Conversion et rendement par RMN ¹H du 3'-nitrophényléthanol (**18**) selon différentes conditions de réaction en CFC (concentration, équivalents de dioxane, temps de séjour, pression de dihydrogène, pression de liquide, température et débit).



Entrée	Concentration de 17 (M)	Éq. de dioxane	Tps de séjour (min)	P _{H₂} (bar)	P _{liq} ^a (bar)	T (°C)	Débit (mL/min)	Conversion par RMN ¹ H ^b (%)
1	0,25	10	230	≈ 13	≈ 1,2	100	0,250	1,0
2	0,25	10	100	10	≈ 6,9	100	0,500	1,0
3	0,10	20	140	15	6,9-7,2	100	0,500	/
4	0,10	20	55	15	8,2-10,9	100	0,500	/
5	0,10	20	125	15	5,5-7,2	100	0,250	/
6	0,10	20	125	15	9,4-10,3	100	0,250	/
7	0,10	20	70	20	10,1-12,2	100	0,500	/
8	0,20	20	80	15	10,0-11,5	100	0,500	2,9
9	0,20	20	55	20	10,2-13,0	100	0,500	2,2
10	0,20	20	140	15	10,0-11,6	120	0,250	9,1
11	0,20	20	140	15	7,2-9,4	100	0,250	9,4
12	0,20	20	175	20	7,8-11,3	100	0,250	10
13	0,20	20	240	20	5,4-10,2	100	0,200	5,1
14	0,20	20	330	15	9,9-11,1	100	0,100	5
15	0,20	20	370	20	8,9-13,1	100	0,100	22
16	0,20	20	435	20	6,8-11,0	120	0,100	20
17	0,20	20	330	20	14,8-15,3	100	0,100	15
18	0,20	20	290	20	17,8-18,0	100	0,100	23

^aDéterminée entre la pompe et la boucle d'injection. ^bVoir équations [3] et [4].

a) Concentration de 0,10 M de **17**

À un débit de 0,500 mL/min ainsi qu'à 0,250 mL/min, aucun produit désiré n'a été observé (Tableau 3, entrées 3 et 5). D'autres expériences (n'ayant pas non plus abouti au produit désiré) ont également été réalisées en augmentant simplement la pression de liquide (Tableau 3, entrées 4 et 6) afin de limiter la présence d'hexane gazeux dans les tuyaux. Ceci a permis de considérablement rétrécir la

distribution du temps de séjour à un débit de 0,500 mL/min. En effet, celle-ci est fortement dépendante de la quantité et de la longueur des segments gazeux (solvant en phase gazeuse ou dihydrogène) présents dans les tubes après le passage dans le réacteur. Cependant, ces segments ne sont pas proportionnels à la pression de liquide étant donné que pour une même pression de dihydrogène avec une P_{liq} plus importante, le nombre et la longueur de ces segments gazeux sont plus ou moins similaires.

N'observant aucun produit désiré à une pression de dihydrogène de 15 bar (Tableau 3, entrées 3 à 6), celle-ci a été augmentée à 20 bar (Tableau 3, entrée 7). Malheureusement, il semblerait que la concentration du carbonyle **17** en solution soit trop faible puisqu'aucun produit n'a été observé et que même le réactif n'est apparu que sous forme de traces sur le spectre RMN 1H . Il était donc impossible d'affirmer que le produit n'était pas formé. Il était seulement possible d'affirmer que la conversion était inférieure à 50 %.

b) Concentration de 0,20 M de **17**

La concentration a donc finalement été augmentée à 0,20 M en conservant 20 équivalents de dioxane afin de garder la bonne solubilité des réactifs solides (Tableau 3, entrées 8 à 18).

Une première réaction a été réalisée à un débit de 0,500 mL/min pour tester l'hypothèse de l'influence de la concentration de réactif et puis de la confirmer puisque des traces d'alcool **18** ont été observées (Tableau 3, entrée 8). Les BPRs (2 de 100 psi en série) fournissant la pression de liquide la plus importante ont été conservés pour cette réaction et les suivantes (Tableau 3, entrées 8 à 16) car cette P_{liq} amenait moins de segments gazeux et une DTS plus étroite.

Le débit a ensuite été diminué de moitié (Tableau 3, entrée 11) pour permettre aux réactifs de passer plus de temps à l'intérieur du réacteur et de réagir plus complètement. Une conversion de 9 % a ainsi pu être obtenue. Malheureusement, à une pression de dihydrogène de 15 bar, un débit de 0,100 mL/min a fourni une conversion plus faible (Tableau 3, entrée 14), contrairement à ce qui était attendu.

c) Influence de la pression de dihydrogène

L'influence de la pression de dihydrogène a ensuite été testée. Comme attendu, une pression de 20 bar a permis d'observer une conversion plus importante qu'à une pression de 15 bar (Tableau 3, entrées 11 vs 12 et 14 vs 15). À cette pression, la conversion était par ailleurs bien meilleure pour un débit plus faible (Tableau 3, entrées 12 vs 15), comme attendu. Les résultats moins bons obtenus à 0,200 mL/min (Tableau 3, entrée 13) pourraient s'expliquer par une chute de pression de liquide au cours de la réaction. Quant au débit de 0,500 mL/min (Tableau 3, entrée 9), le rendement plus faible pourrait être expliqué par une désactivation du catalyseur, la solution ayant été préparée 36h avant le début de la réaction. En effet, la présence d'eau dans la solution injectée ne peut, dans ce cas, pas être exclue, le borane étant hygroscopique.

d) Influence de la température

L'influence de la température a également été observée. Une première réaction a été effectuée à une température de 120°C mais malheureusement, la conversion obtenue était plus faible à 120°C qu'à 100°C (Tableau 3, entrées 10 vs 11 et entrées 16 vs 15).

Il est peu probable que la cause de cette diminution soit la dégradation du borane ; le point de fusion de celui-ci étant situé entre 126 et 131°C à pression atmosphérique.³⁸ De plus, d'autres boranes tels que le $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ sont également utilisés à plus haute température pour réaliser des réactions d'hydrogénation sans métaux de transition.³⁹ D'autre part, ce borane en particulier est couramment utilisé dans nos laboratoires dans des réactions chauffées à 150°C et permet d'obtenir de hauts taux de conversion.

La cause la plus probable de ces résultats serait dès lors le mauvais contrôle de la pression de liquide au cours de la réaction. Ces résultats doivent donc encore faire l'objet d'une recherche plus approfondie.

e) Régulateurs de contre-pression

Pour les expériences 1, 2, 3 et 5, un BPR de 100 psi a été utilisé tandis que dans les expériences 4 et 6 à 16, deux régulateurs de 100 psi ont été placés en série. Néanmoins, les pressions observées durant la réaction étaient très différentes d'une réaction à l'autre et ne pouvaient pas être précisément contrôlées. Ces régulateurs ayant déjà été utilisés pendant de nombreuses années et pour de nombreuses réactions, il est possible que ces fortes variations de pression aient été causées par un mauvais fonctionnement de la valve anti-retour.

De nouveaux régulateurs de pression ont donc été utilisés pour les expériences 17 et 18.

f) Apparition de problèmes techniques

Entre les expériences 16 et 17, différents problèmes techniques sont survenus. Dans un premier temps, plusieurs bouteilles de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ contenaient un catalyseur dégradé, probablement dû à un mauvais stockage. Ensuite, lorsque le catalyseur s'est avéré efficace, la réaction ne fonctionnait plus. Tout le système a alors été reconditionné ; l'hexane pompé a été redistillé, le système a été remis sous argon, le dioxane a été distillé et le 3'-nitroacétophénone (**17**) a été placé à la turbo-pompe pour éliminer le restant d'éthanol utilisé pour recristalliser le solide.

Ensuite, l'expérience 17 a été réalisée avec deux nouveaux BPRs de 100 psi en série et un rendement de 15 % a été obtenu. Celui-ci étant proche du meilleur rendement obtenu jusqu'à ce moment dans les mêmes conditions (Tableau 3, entrée 15), l'optimisation a été poursuivie.

L'expérience 18 a alors été réalisée en utilisant un BPR de 250 psi, permettant d'obtenir un meilleur rendement de 23 %. Au cours de cette expérience, moins de segments de gaz ont été observés que dans le cas d'une pression plus faible. Ceci a ainsi permis un meilleur contact entre les différents réactifs et a également réduit la DTS.

g) Formation de l'alcène **19**

Durant toutes ces réactions, aucun des spectres RMN ¹H n'a montré l'apparition de l'alcène **19**. Ainsi, soit l'alcène n'a pas été formé, soit il a été formé en quantité trop faible que pour être détecté par l'appareillage. Si celui-ci a effectivement été formé au cours des réactions, il devrait alors apparaître en plus grande quantité pour des réactions à conversions plus importantes.

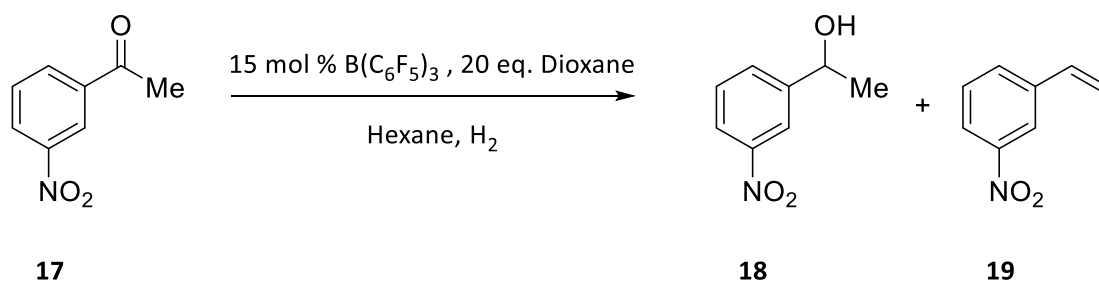
Cependant, en *batch*, la température de la réaction d'hydrogénation est difficile à contrôler et peut ainsi former des points chauds qui vont générer des produits secondaires désactivant le catalyseur. Puisque la température est mieux contrôlée en chimie en flux, il est donc possible qu'aucun sous-produit ne soit formé.²⁶

h) Augmentation de la concentration de catalyseur

Il est important de noter que les quatre réactions test qui suivent ont été réalisées avant l'apparition des problèmes techniques.

Lors des précédentes expériences réalisées avec les anciens BPRs (Tableau 3, entrées 1-16), le plus haut pourcentage de conversion ayant été atteint était de 22 %, à un débit de 0,100 mL/min, 100°C et une pression en dihydrogène de 20 bar. Le paramètre principal influant sur le rendement était le débit. Malheureusement, il n'est pas possible de descendre plus bas, pour un besoin de précision. D'autres expériences ont alors été réalisées afin de tester l'influence de la quantité de catalyseur sur le rendement et la conversion des réactions. Deux expériences ont ainsi été réalisées avec 15 mol % de B(C₆F₅)₃ (Tableau 4) (avec deux anciens régulateurs de 100 psi en série).

Tableau 4 - Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC (15 mol % d'acide de Lewis). Conversion et rendement par RMN ¹H du 3'-nitrophényléthanol (**18**) selon différentes conditions de réaction en CFC (concentration, temps de séjour, pression de dihydrogène, pression de liquide, température et débit).



Entrée	Concentration de 17 (M)	Tps de séjour (min)	P _{H₂} (bar)	P _{liq} ^a (bar)	T (°C)	Débit (mL/min)	Conversion/Rdmt par RMN ¹ H ^b (%)
1	0,20	180	20	8,5-13,7	100	0,250	10,4/10,4
2	0,20	490	20	7,1-11,7	100	0,100	19,8/19,1

^aDéterminée entre la pompe et la boucle d'injection. ^bVoir équations [3] et [4].

Malheureusement, l'augmentation de la quantité de catalyseur utilisée n'a pas eu d'influence positive sur la conversion et le rendement de la réaction. Au contraire, à un débit de 0,100 mL/min (Tableau 4, entrée 2), un produit différent de l'alcool et de l'alcène a été observé. En effet, des signaux beaucoup plus déblindés ont été observés : un doublet à un déplacement chimique (δ) de 1,61 ppm et un quadruplet à un δ de 5,76 ppm, avec un rapport d'intensité doublet/quadruplet de 1/0,02. Ceux-ci ne pouvant pas être assimilés à un complexe produit-composé boré de par les δ trop élevés et de par le mauvais rapport d'intégration, ces signaux ont été assimilés à des composés de dégradation.

La quantité de catalyseur a ensuite été augmentée à 20 mol % (Tableau 5). À nouveau, aucune amélioration n'a pu être observée. Seule une conversion de 22 % a pu être obtenue (Tableau 5, entrée 1), dans les mêmes conditions qu'avec seulement 10 mol % de catalyseur. Malheureusement, les mêmes produits de dégradation qu'observés précédemment (Tableau 4, entrée 2) étaient présents dans le mélange.

De même qu'à 10 mol % de catalyseur, la conversion était plus faible à 120°C (Tableau 5, entrée 2) qu'à 100°C, contrairement au résultat attendu. Ceci était probablement à nouveau causé par des problèmes de régulation de pression de liquide.

Ces résultats ne sont pas conformes aux résultats attendus. En effet, si le borane est présent en plus grande quantité en solution, il y a plus de possibilités de rencontre avec le dioxane. La PLF devrait donc être formée en plus grande quantité. Le clivage du dihydrogène et donc la réduction de la cétone devraient donc être plus efficaces. Cependant, ce n'est pas ce qui est observé dans notre cas. L'hypothèse émise est que l'activité du borane a déjà atteint un plateau à 10 mol % de catalyseur. Dans ce cas, une augmentation de sa quantité ne permet pas d'obtenir une meilleure activité. Cette hypothèse n'explique cependant pas que les résultats à 15 mol % de catalyseur soient inférieurs à ceux obtenus dans les mêmes conditions pour 0,10 éq. de borane.

Tableau 5 - Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC (20 mol % d'acide de Lewis). Conversion et rendement par RMN ¹H du 3'-nitrophényléthanol (**18**) selon différentes conditions de réaction en CFC (concentration, temps de séjour, pression de dihydrogène, pression de liquide, température et débit).

	17	18	19				
Entrée	Concentration de 17 (M)	Tps de séjour (min)	P _{H₂} (bar)	P _{liq} ^a (bar)	T (°C)	Débit (mL/min)	Conversion/Rdmt par RMN ¹ H ^b (%)
1	0,20	345	20	9,8-11,8	100	0,100	22/20
2	0,20	505	20	6,8-11,8	120	0,100	1,2/1,2

^aDéterminée entre la pompe et la boucle d'injection. ^bVoir équations [3] et [4].

i) Allongement de la ligne de conduction

A. Réacteur *tube-in-tube* suivi d'un réacteur classique

Une réaction a ensuite été lancée avec un réacteur *tube-in-tube* suivi d'un réacteur classique (10 mL) en série en conservant un BPR de 250 psi, fournissant un volume total de 25 mL. Ceci a ainsi permis d'augmenter le chemin de réaction tout en gardant la même quantité de dihydrogène dans la réaction. Ce dernier a ainsi pu être parfaitement solubilisé à 100°C avant de sortir du réacteur puisque des segments gazeux ont été observés à l'entrée du réacteur classique mais pas à la sortie.

Afin de garder une DTS similaire, un débit de 0,200 mL/min a été choisi pour la réaction. Peu de segments gazeux ont été observés après les régulateurs de pression, montrant que la majeure partie du dihydrogène a été dissociée par la PLF. En effet, la pression de liquide étant relâchée à la sortie des BPRs, si une grande quantité de gaz était dissoute sous pression, celle-ci serait facilement relarguée à la sortie des régulateurs. Cependant, il est également possible que les parois du réacteur classique soient légèrement perméables au dihydrogène. Il est donc possible qu'il y ait eu des pertes de dihydrogène lors de son passage dans le réacteur et que celui-ci ne se soit donc pas entièrement solubilisé.

La conversion et le rendement obtenus étaient tous deux de 14,2 %. Etant donné que le volume total était plus faible que le double de celui utilisé pour les précédentes réactions (25 mL vs 30 mL), il est naturel d'obtenir un rendement plus faible que celui obtenu avec un seul réacteur *tube-in-tube* (Tableau 3, entrée 18).

Cette expérience a néanmoins permis de montrer qu'allonger la ligne de conduction permettrait de diminuer le débit afin de laisser réagir les composés de la solution plus longtemps à 100°C. Ainsi, les rendements obtenus pourraient être plus importants que ceux obtenus jusqu'à présent. Cette voie pourrait donc être investiguée en profondeur pour les prochaines recherches.

Plus de deux réacteurs pourraient ainsi être placés en parallèle pour augmenter le rendement au maximum.

B. Deux réacteurs *tube-in-tube* en série

Une dernière réaction a ensuite été réalisée en plaçant deux réacteurs *tube-in-tube* (*t-i-t*) en série. Cette expérience avait pour but d'observer l'influence de l'introduction de dihydrogène dans le système. En effet, dans le cas précédent, le dihydrogène n'était introduit qu'à l'entrée du réacteur *t-i-t* au début du système. Dans le cas présent, du dihydrogène était à nouveau introduit au début du système mais également à l'entrée du deuxième réacteur, c'est-à-dire au milieu du système. La quantité de molécules de dihydrogène au sein des réacteurs était ainsi plus importante, favorisant la dissociation du dihydrogène et donc son ajout sur le substrat **17** par rapport aux expériences avec un seul réacteur.

Des segments gazeux ont été observés entre les deux réacteurs ainsi qu'à la sortie du deuxième réacteur. Cependant, la longueur des segments à ces deux endroits étant similaire, on peut supposer

qu'une bonne partie du dihydrogène introduit au milieu du système se soit dissout ou ait réagi avec le catalyseur.

La conversion obtenue pour cette réaction avec les deux réacteurs *t-i-t* en série était de 28 %. Des traces d'alcène **19** ont été observées, confirmant l'hypothèse émise plus haut ; de l'alcène est effectivement formé en faible quantité au cours de la réaction. Cette expérience a donc permis de montrer qu'il est favorable de rajouter du dihydrogène au cours de la réaction afin de favoriser la formation du phényléthanol **20**.

De même que pour l'allongement de la réaction avec le réacteur classique, le débit pourrait encore être diminué de moitié, permettant d'obtenir une conversion beaucoup plus importante. Néanmoins, la distribution du temps de séjour de cette réaction serait également beaucoup plus élargie. Il serait donc nécessaire d'adapter le système afin de le laisser tourner pendant la nuit. De plus, il est nécessaire de contrôler la fin de la réaction à partir du temps estimé pour le temps de séjour (calculé par le débit et le volume du réacteur). Cette réaction n'a ainsi pas été réalisée au cours de ce travail pour des raisons d'organisation.

3.2.2.2 Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par la PLF 2,5-diméthylTHF-B(C₆F₅)₃

La paire de Lewis dioxane-B(C₆F₅)₃ est une PLF favorisée par la température, l'adduit étant spontanément formé. Ceci signifie que la quantité de BL et AL libres en solution est faible. Ceci est causé par le faible encombrement stérique du dioxane. Il est ainsi raisonnable d'utiliser des bases de Lewis éthérées, plus encombrées, afin d'augmenter la quantité de base et d'acide de Lewis libres en solution. Pour les réactions qui suivent, c'est le 2,5-diméthyltétrahydrofurane qui a été utilisé. Etant donné que la paire de Lewis THF-B(C₆F₅)₃ permet déjà de cliver la molécule de dihydrogène¹⁴, ces réactions devraient se montrer relativement efficaces.

La réaction et les conditions utilisées pour celle-ci sont présentées au Tableau 6. Le montage ayant fourni les meilleurs résultats lors de l'optimisation avec la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ étant celui avec les deux réacteurs *t-i-t* en série, c'est ce montage qui a été réalisé pour cette réduction.

Le 2,5-diméthylTHF étant un moins bon solvant pour les réactifs solides que le dioxane, 25 équivalents ont dû être utilisés afin de solubiliser un maximum de réactifs solides. Cependant, même avec 25 équivalents, des précipités ont été observés à la suite du deuxième réacteur, similairement aux premières réactions réalisées pour ce travail. La pression de liquide a augmenté mais, dans ce cas, pas suffisamment pour faire arrêter la pompe et les composés ont pu être resolubilisés. La pression a donc augmenté jusqu'à libérer le bouchon puis a recheté plus bas que la pression initiale. Malheureusement, ceci a défavorisé la réaction des composés puisque seules des traces du produit ont été observées.

Tableau 6 - Réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par un catalyseur PLF 2,5-diméthylTHF-B(C₆F₅)₃ (10 mol % d'acide de Lewis). Conversion et rendement par RMN ¹H du 3'-nitrophényléthanol (**18**) selon différentes conditions de réaction en CFC (concentration, équivalents de BL, temps de séjour, pression de liquide et débit).

10 mol % B(C₆F₅)₃, x eq.
 Hexane, 20 bar H₂, 100°C

Entrée	Concentration de 17 (M)	Éq. de 2,5-diméthylTHF	Tps de séjour (min)	P _{liq} ^a (bar)	Débit (mL/min)	Conversion/Rdmt par RMN ¹ H ^b (%)
1	0,20	25	380	14,7-23,0	0,200	Traces de 18
2	0,20	30	490	16,8-22,5	0,200	Traces de 18

^aDéterminée entre la pompe et la boucle d'injection. ^bVoir équations [3] et [4].

Trente équivalents de 2,5-diméthylTHF ont donc dû être utilisés afin de solubiliser les réactifs et minimiser la présence de bouchons dans les tubes. Malheureusement, seules d'infimes traces d'alcool **18** ont été observées lors de l'analyse RMN.

L'utilisation d'une BL plus encombrée que le dioxane n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats dans ce cas. Ce résultat inattendu pourrait potentiellement être expliqué par la mauvaise homogénéité de la solution. En effet, le borane n'étant pas très soluble avec le 2,5-diméthylTHF, la possibilité de rencontre entre les deux espèces n'est pas favorable, diminuant ainsi la probabilité de formation de l'alcool.

Le 2,5-diméthylTHF n'ayant pas été distillé avant utilisation, la présence d'eau dans la bouteille n'est pas à exclure. La présence de traces à un déplacement chimique de 1,55 ppm dans le spectre RMN ¹H du composé permet également d'appuyer cette hypothèse.

Cette réaction pourrait potentiellement mieux fonctionner dans un réacteur autoclave mais moins facilement dans un réacteur en chimie en flux. Cette voie est donc une hypothèse à investiguer.

3.2.2.3 Réduction de la 3'-bromoacétophénone (**22**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

À partir de l'optimisation effectuée sur la 3'-nitroacétophénone (**17**), d'autres acétophénones pauvres en électrons ont également été réduites par la paire de Lewis frustrée dioxane-B(C₆F₅)₃. La 3'-bromoacétophénone (**22**, Schéma 11) a ainsi été étudiée afin de comparer l'efficacité des deux réactions et de vérifier la sélectivité de la PLF par rapport à des métaux de transition. Le montage ayant fourni les meilleurs résultats lors de l'optimisation de la 3'-nitroacétophénone (**17**) étant celui avec les deux réacteurs *t-i-t* en série, ce montage a été choisi pour effectuer la réduction de la molécule **22**.

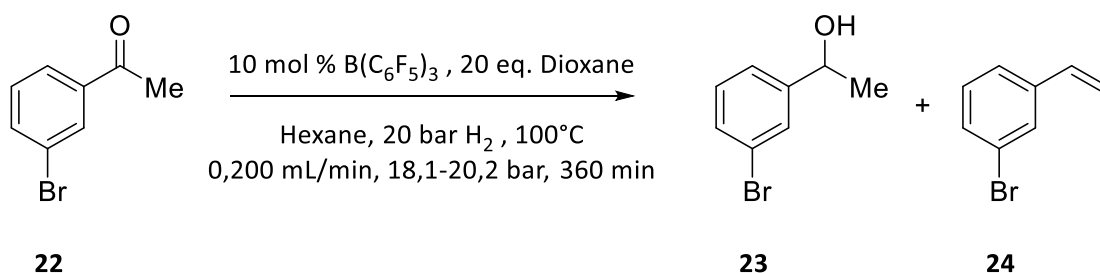


Schéma 11 - Réduction de la 3'-bromoacétophénone (**22**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC.

La conversion et le rendement de l'alcool **23** obtenus pour cette réaction sont respectivement de 19,4 % et de 18,6 %. L'alcène **24** a été formé au cours de cette réaction. Il est raisonnable d'obtenir plus d'alcène lors de la réduction de l'acétophénone bromée **22** que dans le cas de l'acétophénone nitrée **17** (0,8 % par rapport à 0,07 % avec le groupement nitro). En effet, le brome étant un groupement mésomère donneur, le carbocation intermédiaire est plus stable que dans le cas du groupement nitro.

Aucune trace d'acétophénone non substituée **11** n'ayant été détectée lors de l'analyse RMN, il est possible d'affirmer qu'il n'y a pas eu de réaction de débromation. Les composés bromés sont donc bien compatibles avec les paires de Lewis frustrées, contrairement aux métaux de transition.

3.2.2.4 Réduction de la 3'-chloroacétophénone (**25**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

La 3'-chloroacétophénone (**25**) a ensuite également été réduite par la paire dioxane-B(C₆F₅)₃ (Schéma 12). Le montage ayant fourni les meilleurs résultats lors de l'optimisation de la 3'-nitroacétophénone (**17**) étant celui avec les deux réacteurs *t-i-t* en série, ce montage a été choisi pour effectuer la réduction de la molécule **25**.

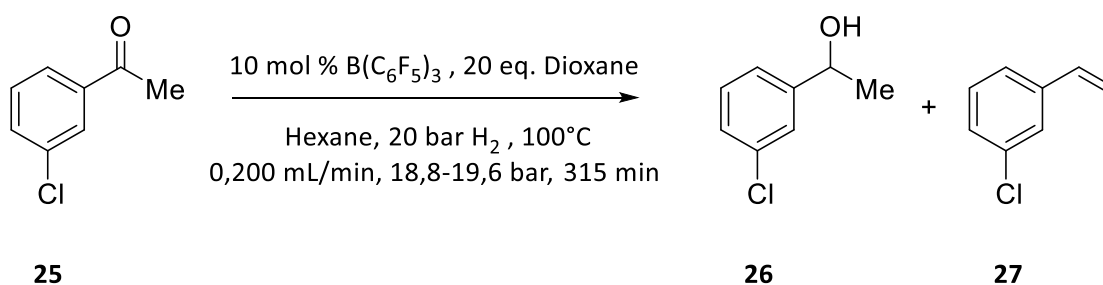


Schéma 12 - Réduction de la 3'-chloroacétophénone (**25**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC.

La conversion et le rendement de l'alcool **26** obtenus pour cette réaction sont respectivement de 21,3 % et de 20,4 %. L'alcène **27** a été formé au cours de cette réaction, sous forme de traces. Il est raisonnable d'obtenir plus d'alcène lors de la réduction de l'acétophénone chlorée **25** que dans le cas de l'acétophénone nitrée **17** (0,9% par rapport à 0,07 % avec le groupement nitro). En effet, le chlore étant un groupement mésomère donneur, le carbocation intermédiaire est plus stable que dans le cas du groupement nitro.

Aucune trace d'acétophénone non substituée **11** n'ayant été détectée lors de l'analyse RMN, il est possible d'affirmer qu'il n'y a pas eu de réaction de déchlorination. Les composés chlorés sont donc bien compatibles avec les paires de Lewis frustrées, contrairement aux métaux de transition.

3.2.2.5 Réduction de la 3'-cyanoacétophénone (**28**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

La 3'-cyanoacétophénone (**28**) a également été réduite par la paire dioxane-B(C₆F₅)₃ (Schéma 13). Le montage ayant fourni les meilleurs résultats lors de l'optimisation de la 3'-nitroacétophénone (**17**) étant celui avec les deux réacteurs *t-i-t* en série, ce montage a été choisi pour effectuer la réduction de la molécule **28**.

Dans ce cas, les réactifs ont dû être solubilisés à l'aide d'un sonicateur avant l'introduction de la solution dans la boucle d'injection. Malheureusement, après passage dans les réacteurs à 100°C et retour à température ambiante, les solides ont précipité dans les tuyaux. Le débit a ainsi dû être augmenté manuellement à 3,00 mL/min afin de déboucher les tuyaux et de garder la différence nécessaire entre les pressions de liquide et de gaz, la pression de liquide ayant fortement chuté.

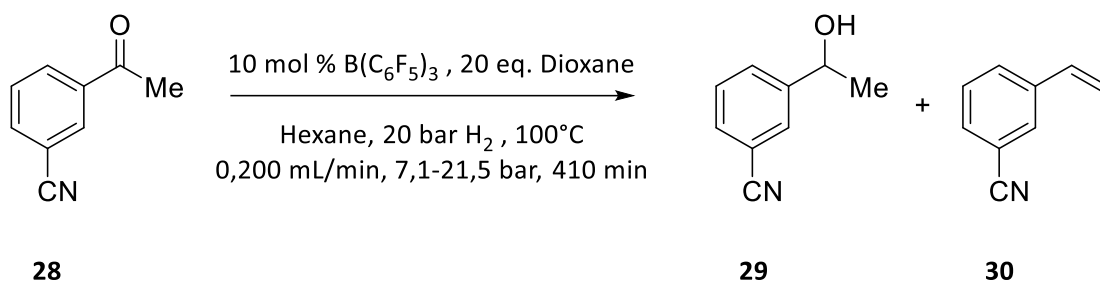


Schéma 13 - Réduction de la 3'-cyanoacétophénone (**28**) par un catalyseur PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC.

Uniquement des traces de l'alcool **29** ont pu être observées dans le mélange final. Ce résultat est cependant prometteur puisque qu'aucune trace de la molécule **31** ni de la molécule **32** n'ont été observées (Figure 12). Ceci signifie que la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ est bien compatible avec la fonction nitrile et ne la réduit pas en fonction amine, contrairement aux métaux de transition.

Dans ce cas, aucune trace de l'alcène **30** n'a été observée non plus.

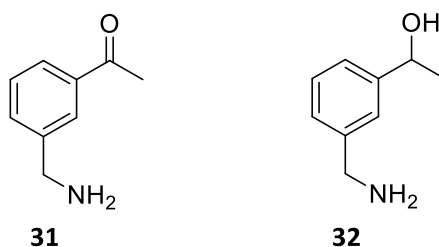


Figure 12 - 1-(3-(aminométhyl)phényl)éthanone et 1-(3-(aminométhyl)phényl)éthanol qui seraient obtenues par hydrogénation du groupement nitrile et/ou de la cétone.

Cependant, il est également à tenir en compte le fait que le nitrile est un groupement beaucoup plus sensible aux réductions que les autres fonctions étudiées. L'hypothèse de trouver des produits de dégradation (et donc de la réduction du nitrile) à plus haut taux de conversion n'est ainsi pas à exclure.

De même que dans le cas de la réaction avec la PLF 2,5-diméthylTHF-B(C₆F₅)₃, il est probable que ce faible rendement soit le résultat de la mauvaise solubilisation des solides dans le mélange. Ce rendement devrait donc être plus important en réacteur autoclave. Cette voie est à nouveau à investiguer.

3.2.2.6 Comparaison de la réduction des différents substrats par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃

Il est possible de comparer les réductions de la 3'-nitroacétophénone (**17**), de la 3'-bromoacétophénone (**22**), de la 3'-chloroacétophénone (**25**) et de la 3'-cyanoacétophénone (**28**) puisque celles-ci ont été effectuées dans les mêmes conditions de réaction (Tableau 7).

Dans tous les cas, la paire de Lewis frustrée dioxane-B(C₆F₅)₃ est compatible avec les différentes fonctions chimiques utilisées puisqu'aucun produit de dégradation n'a été observé.

D'après le Tableau 7, il est possible de voir que la molécule la plus facilement réduite en alcool est la molécule nitrée. Vient ensuite la molécule chlorée puis la bromée et finalement la molécule contenant le groupement nitrile.

Tableau 7 – Conversion obtenue en CFC pour la réduction des différents substrats par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en CFC.

Substrat	Conversion (%)
3'-AcPh-NO ₂ (17)	28
3'-AcPh-Br (22)	19
3'-AcPh-Cl (25)	21
3'-AcPh-CN (28)	Traces

Les composés contenant des EWGs favorisent la réduction du carbonyle. En effet, ceux-ci permettent de rendre le carbone plus électrophile et donc plus réactif pour l'attaque de l'hydrure. Il est donc naturel que le groupement nitro, attracteur mésomère et inductif, donne la meilleure conversion. Il y a ensuite les halogènes qui, eux, sont attracteurs inductifs mais donneurs mésomères. Cette dernière caractéristique permet d'expliquer pourquoi la réaction est dans ce cas moins favorisée. De plus, le chlore étant plus électronégatif que le brome, son effet attracteur inductif est plus important que son voisin, favorisant la réduction.

Quant au groupement nitrile, celui-ci est également un attracteur inductif et mésomère. Sa conversion devrait donc être meilleure que celle obtenue avec les halogènes. Cette hypothèse sera à réévaluer quand les problèmes de solubilité de réactifs seront réglés.

Durant la plupart des expériences présentées dans ce travail, malgré des pressions de liquides plus importantes, il y avait plus de gaz passant au travers de la membrane que ce que le solvant n'était capable de solubiliser puisque beaucoup de segments gazeux sont apparus entre le réacteur et le(s) régulateur(s) de contre-pression.

Chapitre 4 – Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail de recherche, les premiers tests pour hydrogéner des dérivés de cétones par catalyse de paires de Lewis frustrées ont été effectués en réacteur autoclave.

Ceux-ci ont dans un premier temps montré que l'acétophénone non substituée **11** est un composé trop riche en électrons pour pouvoir donner le phényléthanol **12** lorsqu'il est placé en contact de la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃. Deux possibilités ont été observées en fonction des conditions de réaction utilisées ; soit un mélange d'esters borinique **14** et boronique **16** (ou de l'adduit alcoolate-borane **15**) est formé soit le styrène (**13**) est formé à partir de l'alcool intermédiaire **12** ou de l'ester borinique **14**.

Dès lors, seuls des composés plus pauvres en électrons peuvent être réduits par cette paire de Lewis frustrée. Pour ce faire, ces composés doivent contenir des groupements électroattracteurs. La première molécule à avoir été étudiée pour ce travail est la 3'-nitroacétophénone (**17**). Les résultats obtenus en réacteur autoclave ont permis de montrer que cette réaction est assez efficace en utilisant le dioxane comme solvant à 100°C et 10 bar de pression de dihydrogène en seulement quatre heures de réaction (97 % de conversion). D'autres tests en réacteur autoclave ont également permis de montrer que seuls 10 équivalents de dioxane sont suffisants lorsque la réaction est effectuée dans l'hexane (80 % de conversion). D'autres tests réalisés dans un Schlenk surmonté d'un réfrigérant sous atmosphère de dihydrogène ont montré qu'il est nécessaire d'utiliser des pressions de dihydrogène plus importantes puisque seuls des rendements inférieurs à 5 % ont été obtenus par cette méthode.

Ces tests ont permis de montrer que la réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ sous pression est relativement efficace. Celle-ci a ainsi pu être pour la première fois – à notre connaissance – transférée en chimie en flux continu.

Différents tests ont été réalisés dans un réacteur *tube-in-tube* pour tester l'influence des différentes conditions sur la réaction. Vingt équivalents de dioxane ont été nécessaires afin de pouvoir solubiliser les réactifs solides et éviter la précipitation dans les tuyaux. L'augmentation de la pression de gaz et la diminution du débit ont ensuite pu montrer des augmentations importantes de la conversion. La pression de liquide quant à elle a, dans la plupart des cas, permis de limiter la présence de segments gazeux (hexane sous forme gazeuse et dihydrogène) dans les tuyaux. Ceci a ainsi rétréci la distribution du temps de séjour. Finalement, l'augmentation de la température a fait chuter la conversion de la réaction, contrairement à ce qui était attendu. L'augmentation de la quantité de borane n'a malheureusement pas non plus eu d'effet positif. Ces deux voies restent donc encore à étudier.

D'autres montages ont ensuite été investigués. Bien que placer un réacteur classique à la suite du réacteur *tube-in-tube* ne permet pas vraiment d'avoir une influence sur la conversion, l'ajout d'un deuxième réacteur *t-t* à la suite du premier a permis de considérablement augmenter la conversion. Il est donc favorable d'ajouter du dihydrogène « au milieu » du système puisqu'une conversion de 28 % a ainsi pu être obtenue (à 0,200 mL/min, 100°C, 20 bar de H₂ et régulateur de 250 psi).

Dans un second temps, le dioxane a été remplacé par le 2,5-diméthylTHF comme base de Lewis. Celui-ci étant une base plus encombrée que le dioxane, il devrait en principe permettre d'avoir plus de borane sous forme libre et ainsi favoriser la formation de l'alcool. Malheureusement, uniquement des traces de celui-ci ont pu être observées, probablement à cause des problèmes de solubilité (malgré l'utilisation de 30 équivalents de 2,5-diméthylTHF au lieu de 20 avec le dioxane). Cette réaction est donc à investiguer dans d'autres conditions.

La compatibilité de différentes fonctions chimiques avec la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ a ensuite pu être testée. Ainsi, la 3'-bromoacétophénone (**22**), la 3'-chloroacétophénone (**25**) ainsi que la 3'-cyanoacétophénone (**28**) ont été réduites, dans les mêmes conditions que pour la meilleure conversion obtenue avec la 3'-nitroacétophénone (**17**). Dans tous les cas, aucune dégradation n'a été observée et (au moins) des traces d'alcool ont été obtenues. Les paires de Lewis frustrées, contrairement aux métaux de transition, sont bien compatibles avec ces fonctions chimiques et sélectives envers le carbonyle.

Ces expériences ont également permis de prouver l'hypothèse que les groupements électroattracteurs favorisent la formation de l'alcool puisque le taux de conversion de la réaction est proportionnel à l'effet mésomère et inductif attracteur pour les composés nitré **17** et halogénés **22** et **25**. Quant à la 3'-cyanoacétophénone (**28**), cette voie doit également encore être étudiée puisque des problèmes de solubilité sont apparus à la fin de la réaction et seulement des traces de produit ont pu être observées.

La prochaine étape de ce projet serait de continuer l'optimisation de la réduction de la 3'-nitroacétophénone (**17**) par la PLF dioxane-B(C₆F₅)₃ en chimie en flux continu pour obtenir une conversion élevée. Pour ce faire, plusieurs réacteurs *tube-in-tube* pourraient être utilisés en série afin d'allonger la ligne de conduction et de diminuer le débit. La pression de dihydrogène (et en parallèle la pression de liquide) pourrai(en)t encore également être augmentée(s). L'influence de la température doit aussi encore être investiguée.

La voie de l'utilisation d'autres bases de Lewis plus encombrées que la 2,5-diméthylTHF, tels que le 1,4-cinéole ou encore le diphenylbenzène, devrait également encore être approfondie.

Il serait aussi intéressant d'élargir le domaine des substrats pauvres en électrons étudiés.

D'autres réacteurs de CFC, tel que le H-Cube® pourraient également être utilisés pour comparer l'influence du réacteur utilisé. Des expériences supplémentaires en réacteur autoclave devraient également être réalisées afin de comparer les résultats en *batch* et en flux dans les mêmes conditions de réaction.

L'objectif ultime de ce projet serait de réaliser des réductions énantiosélectives avec des PLFs en chimie en flux continu en utilisant une BL et/ou un AL chiral. Une possibilité serait d'utiliser des oxazolines par exemple. Si cette méthode s'avère efficace, elle pourrait permettre d'élargir le champ d'applications des hydrogénations de carbonyles lors des synthèses totales ou en industrie.

Chapitre 5 – Partie expérimentale

5.1 Méthodes générales

5.1.1 Réactifs et solvants

Réactifs

Les réactifs utilisés lors de ce travail ont été achetés à un degré de pureté analytique chez les fournisseurs Merck (précédemment Sigma-Aldrich)⁴⁰, Fluorochem⁴¹, TCI⁴² et Fisher Scientific⁴³. La cartouche CatCart de palladium utilisée dans le H-Cube® est quant à elle de la marque ThalesNano.²⁴ La plupart des réactifs ont été utilisés sans purification.

Le seul réactif ayant été repurifié est la 3'-nitroacétophénone (**17**). Celle-ci a été recristallisée dans un minimum d'éthanol absolu puis stocké dans un petit pot en verre – après filtration et séchage à la pompe à palettes et à la turbo-pompe.⁴⁴

Le tris(pentafluorophényl)borane est stocké dans le frigo de la boîte à gants. Ce réactif est très sensible à l'eau présente dans l'air. Il est également important de le conserver dans les bonnes conditions avant l'ouverture de la bouteille pour éviter sa dégradation.

Solvants

Les solvants utilisés lors de ce travail ont été achetés à un degré de pureté analytique (pour l'hexane, le dioxane et le 2,5-diméthylTHF) ou technique (acétate d'éthyle) chez Fisher Scientific⁴³ ou TCI⁴². L'acétate d'éthyle a été distillé et stocké dans une bouteille en verre de 5L.

L'hexane a été distillé afin d'éviter la présence d'eau dans la solution.⁴⁴ Un montage de distillation, un monocol de 500 mL et un agitateur magnétique ont préalablement été séchés au décapeur thermique à la pompe à palettes afin d'éliminer toute trace d'eau. Pendant ce temps, l'hexane a été filtré sur silice grâce à un Büchner et récupéré dans un monocol de 250 mL.

Une fois à température ambiante, le réfrigérant a été relié à l'eau et un ballon d'argon a été placé sur le dessus puis l'atmosphère dans le montage de distillation a été flushée à l'argon. L'hexane filtré a ensuite été placé dans le monocol et de l'hydrure de sodium y a été ajouté.

La solution a ensuite été agitée et chauffée au décapeur thermique pour faire passer l'hexane en phase gazeuse. Les gouttes ont ensuite condensé sur le réfrigérant et sont repassées en phase liquide. Les premiers millilitres de liquide ont été reversés dans le monocol puis les 200 mL suivants ont été récupérés dans un erlenmeyer rodé par la suite. Les derniers millilitres ont ensuite été replacés dans le monocol également.

L'hydrure de sodium a ensuite été quenché avec de l'eau distillée tandis que l'hexane fraîchement distillé a été dégazé puis stocké sous argon.

Le dioxane a quant à lui été distillé sur hydrure de calcium, par la même technique que celle utilisée pour l'hexane.

Le chloroforme deutéré a été acheté chez Eurisotop.⁴⁵

5.1.2 Caractérisation

Spectroscopie RMN ^1H

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL (JNM EX-400) avec une fréquence de proton de 400 MHz ou sur un JEOL RESONANCE (ECZ 500R) avec une fréquence de proton de 500 MHz. Les échantillons ont été préparés par dilution du produit avec du chloroforme deutéré dans des tubes standards en quartz (5 mm) à température ambiante. Les spectres ont été résolus par le programme Delta. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et calibrés à partir de la résonance du solvant tandis que les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les déplacements chimiques des signaux possédant une multiplicité ont été déterminés par une moyenne arithmétique. La multiplicité des signaux est notée de la manière suivante : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), ddd (doublet de doublet de doublet), dt (doublet de triplet).

Spectroscopie RMN ^{13}C

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL (JNM EX-400) avec une fréquence de proton de 101 MHz ou sur un JEOL RESONANCE (ECZ 500R) avec une fréquence de proton de 126 MHz. Les échantillons ont été préparés par dilution du produit avec du chloroforme deutéré dans des tubes standards en quartz (5 mm) à température ambiante. Les spectres ont été résolus par le programme Delta. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et calibrés à partir de la résonance du solvant. Tous les spectres sont découplés des hydrogènes et des fluors. L'attribution des signaux a été faite à partir d'une analyse 2D HMQC.

Spectroscopie RMN ^{11}B

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL (JNM EX-400) avec une fréquence de proton de 128 MHz ou sur un JEOL RESONANCE (ECZ 500R) avec une fréquence de proton de 160 MHz. Les échantillons ont été préparés par dilution du produit avec du chloroforme deutéré dans des tubes standards en quartz (5 mm) à température ambiante. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm.

Spectroscopie RMN ^{19}F

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL (JNM EX-400) avec une fréquence de proton de 376 MHz ou sur un JEOL RESONANCE (ECZ 500R) avec une fréquence de proton de 470 MHz. Les échantillons ont été préparés par dilution du produit avec du chloroforme deutéré dans des tubes standards en quartz (5 mm) à température ambiante. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm.

5.2 Réacteurs et appareils utilisés

5.2.1 Réacteur autoclave

Le réacteur autoclave est un réacteur dit « *pressure reactor* » en alliage d'aciers inoxydables (316 et 316L) avec un cylindre interne en PTFE (100 mL) de la marque Asynt. C'est dans ce dernier qu'est placée la solution de réaction. Les réactions secondaires avec l'acier sont ainsi limitées. Le dispositif est construit de manière à résister à de fortes pressions de gaz (max 50 bar) ainsi qu'à de hautes températures (max 250°C). Le système est composé de 2 parties qui s'assemblent par un pas de vis. Différentes valves sont également présentes sur la partie supérieure : une entrée reliée à la bonbonne de gaz, une sortie en cas de surpression ainsi que d'un manomètre pour contrôler la pression au cours de la réaction. Le réacteur et sa base est très similaire au réacteur présenté à la Figure 13.⁴⁶



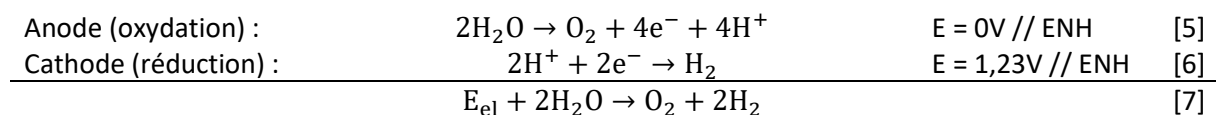
Figure 13 - *Pressure reactor* de la marque Asynt.

Bien que les hydrogénations et les carbonylations soient les plus courantes, ce type de réacteur est compatible pour n'importe quel type de réaction nécessitant un gaz sous pression.

5.2.2 H-Cube®

Le réacteur H-Cube® a été conçu spécifiquement pour réaliser des réactions d'hydrogénation catalytique. Il présente un avantage certain ; il génère le dihydrogène *in situ* par électrolyse d'eau désionisée (équation [7]). Cette réaction étant endergonique, il est nécessaire d'appliquer un courant électrique pour la réaliser. L'eau s'oxyde à l'anode pour générer des protons (équation [5]) puis ceux-ci migrent ensuite vers la cathode sous l'application du courant électrique pour être réduits et générer le dihydrogène (équation [6]). Le dihydrogène est alors directement stocké et utilisé pour la réaction tandis que l'oxygène formé au cours de l'oxydation est retiré de la cellule en même temps que l'eau recyclée.²⁶

Il n'y a donc aucun stockage de dihydrogène à prévoir, celui-ci étant utilisé juste après sa production. Les risques d'explosion suite à une trop grande quantité de dihydrogène stocké sont ainsi limités.^{25,26}



Ce réacteur est principalement utilisé pour des hydrogénations hétérogènes. Son système de Catcarts permet en effet de favoriser la réutilisation du catalyseur mais aussi de limiter les risques dus à sa toxicité puisqu'il est « emprisonné ». Dans le cas d'une hydrogénation catalytique en phase homogène, une cartouche de TiO_2 (solide inerte) doit être placée dans le réacteur.

Il existe différents modèles de réacteurs H-Cube® en fonction de la taille de la production désirée.^{21,26,29} Le modèle de base est présenté à la Figure 14. Cet appareil est composé de différentes parties (de l'entrée à la sortie – de droite à gauche) ; un mélangeur substrat/dihydrogène (avec un fritté au titane pour diminuer la taille des bulles), un détecteur de bulles, le réacteur en lui-même avec son CatCart, un détecteur de pression et finalement un régulateur de contre-pression.²⁶



Figure 14 - Réacteur H-Cube® de ThalesNano.

La ligne de conduction de l'appareil est constituée de tubes en PEEK et en acier inoxydable (0,5 mm de diamètre interne). Le réacteur peut monter jusqu'à 100°C et 100 bar de pression de dihydrogène.²⁶

5.2.3 Réacteur *tube-in-tube* Vapourtec®

Le réacteur *tube-in-tube* de Vapourtec® est un réacteur à membrane perméable au gaz (Figure 15).²¹ Cette dernière permet de séparer le liquide et le gaz en créant une barrière monodirectionnelle. Dans le cas de ce réacteur, la membrane interne est faite d'un polymère fluoré (résistant à de très hautes températures et compatible avec beaucoup de fonctions chimiques). Ceci forme des microbulles à la surface du tube, qui sont ensuite rapidement dissoutes à l'intérieur du liquide.²¹ La membrane extérieure quant à elle est faite d'acier inoxydable.

Ce type de réacteur, contrairement au H-Cube®, doit être relié à une bonbonne de gaz. Ce dernier passe dans le tube extérieur tandis que le liquide passe dans le tube interne. Celui-ci est un long tube enroulé sur lui-même. Il est de cette manière facilement et homogènement chauffé à la température désirée.

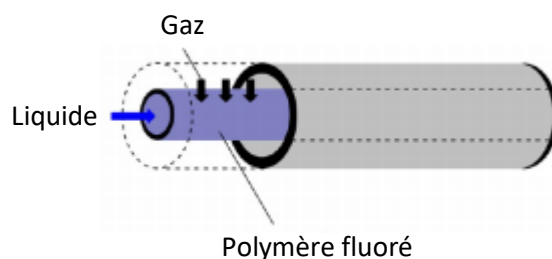


Figure 15 - Intérieur du réacteur *tube-in-tube* classique.

5.2.4 Boîte à gants

La boîte à gants (BAG) utilisée au laboratoire est une boîte à gants de type GC(Campus) de la marque Jacomex (Figure 16) avec des gants en butyl.⁴⁷ Celle-ci possède une unité de purification qui permet de constamment garder la concentration du dioxygène et d'eau inférieure au ppm. Elle effectue pour ceci une régénération automatique d'argon. Cette BAG permet ainsi de facilement manipuler des composés sensibles à l'air. Elle est composée d'un petit et d'un grand sas pour effectuer les cycles de

vide ainsi que d'un réfrigérateur pour contenir tous les composés qui sont également sensibles à la température.⁴⁷



Figure 16 - Boite à gants de type GC(Campus) de la marque Jacomex.

5.3 Modes opératoires

5.3.1 Procédure générale de rentrée et de sortie en boite à gants

Si nécessaire, les liquides sont d'abord distillés pour éliminer toute trace d'eau avant de rentrer dans la BAG. Ils sont ensuite dégazés à l'argon pendant une dizaine de minutes à l'aide d'un septum posé sur le flacon, deux seringues et un ballon de baudruche rempli d'argon. Ce système permet d'éliminer l'air (et donc le dioxygène) du flacon et de le remplacer directement par de l'argon. Le septum est ensuite rapidement remplacé par le bouchon du flacon.

Dans le cas des solides, ceux-ci sont placés dans un petit pot en verre, fermé par son bouchon et transpercé d'une petite aiguille. Ceci permet ainsi à l'argon de rentrer dans le pot et de remplacer le dioxygène pendant les sas de vide de la BAG.

Concernant les ballons de réaction, ceux-ci doivent rester ouverts (dans le cas d'un monocol par exemple) ou remplis par de l'argon (Schlenk).

Les composés peuvent ensuite être placés dans la chambre de vide de la BAG. Trois cycles de vide (pression de -1 bar/remplissage d'argon) sont nécessaires avant d'ouvrir la chambre de l'intérieur.

À l'intérieur de la BAG, du tamis moléculaire est ensuite ajouté à chacun des flacons de liquide pour éliminer les dernières traces d'eau.

Pour la sortie de la BAG, les ballons sont fermés avec un septum imperméable puis un ballon d'argon est placé dessus pour le stockage après la sortie de la BAG. La solution peut ensuite être placée au bain à ultrasons pour s'assurer de la dissolution de tous les solides.

5.3.2 Préparation des solutions en boîte à gants

Mélanger l'acétophénone – substituée ou non –, le tris(pentafluorophényl)borane, la base de Lewis et l'hexane si nécessaire dans le réacteur (réaction en autoclave), avec un agitateur magnétique ou dans un monocol de 25 mL (réaction en CFC). Les quantités utilisées pour chacune des réactions sont reprises dans le Tableau 8.

Tableau 8 - Quantités de composés utilisées pour la réalisation des solutions en BAG.

	Acétophénone	B(C ₆ F ₅) ₃	Dioxane	Hexane
AcPh 0,29 M (11)	0,10 mL, 0,86 mmol, 1 éq.	0,044 g, 0,086 mmol, 0,10 éq.	3 mL, 35 mmol, solvant	/
3'-AcPh-NO₂ 0,28 M (17)	0,141 g, 0,85 mmol, 1 éq.	0,044 g, 0,086 mmol, 0,10 éq.	3 mL, 35 mmol, solvant	/
3'-AcPh-NO₂ 0,25 M (17)	0,123 g, 0,75 mmol, 1 éq.	0,039 g, 0,075 mmol, 0,10 éq.	3 mL, 35 mmol, solvant	/
3'-AcPh-NO₂ 0,25 M (17)	0,123 g, 0,75 mmol, 1 éq.	0,039 g, 0,075 mmol, 0,10 éq.	0,64 mL, 7,5 mmol, 10 éq.	2,4 mL, 18 mmol, solvant
3'-AcPh-NO₂ 0,10 M (17)	0,050 g, 0,30 mmol, 1 éq.	0,015 g, 0,03 mmol, 0,10 éq.	0,51 mL, 6 mmol, 20 éq.	2,5 mL, 19 mmol, solvant
3'-AcPh-NO₂ 0,20 M (17)	0,099 g, 0,6 mmol, 1 éq.	10 mol % : 0,031 g, 0,06 mmol, 0,10 éq. 15 mol % : 0,046 g, 0,09 mmol, 0,15 éq. 20 mol % : 0,061 g, 0,12 mmol, 0,20 éq.	1,1 mL, 13 mmol, 20 éq.	2 mL, 15 mmol, solvant
3'-AcPh-Br 0,20 M (22)	0,08 mL, 0,6 mmol, 1 éq.	0,031 g, 0,06 mmol, 0,10 éq.	1,1 mL, 13 mmol, 20 éq.	2 mL, 15 mmol, solvant
3'-AcPh-Cl 0,20 M (25)	0,08 mL, 0,6 mmol, 1 éq.	0,031 g, 0,06 mmol, 0,10 éq.	1,1 mL, 13 mmol, 20 éq.	2 mL, 15 mmol, solvant
3'-AcPh-CN 0,20 M (28)	0,087 g, 0,06 mmol, 1 éq.	0,031 g, 0,06 mmol, 0,10 éq.	1,1 mL, 13 mmol, 20 éq.	2 mL, 15 mmol, solvant
	Acétophénone	B(C ₆ F ₅) ₃	2,5-DiméthylTHF	Hexane
3'-AcPh-NO₂ 0,20 M (17)	0,099 g, 0,6 mmol, 1 éq.	0,031 g, 0,06 mmol, 0,10 éq.	1,8 mL, 15 mmol, 25 éq. OU 2,2 mL, 18 mmol, 30 éq.	1,2 mL, 9 mmol OU 0,8 mL, 6 mmol

5.3.3 Utilisation du réacteur autoclave

La solution est d'abord préparée en BAG (voir point 5.3.2 Préparation des solutions en boîte à gants) puis le réacteur est scellé avant de le sortir de la boîte à gants. Il est ensuite resserré à l'aide d'une clé anglaise et d'un étau pour s'assurer de l'absence de toute fuite. Le réacteur est par la suite connecté à la bonbonne de dihydrogène et mis sous agitation. La pression de gaz et la température sont finalement augmentées progressivement pour éviter un emballement.

Au bout du temps de réaction désiré, la plaque chauffante est éteinte et laissée refroidir à température ambiante à l'aide d'air comprimé. L'arrivée de dihydrogène et l'agitation sont ensuite coupées avant d'ouvrir le réacteur avec la clé anglaise et l'étau. La solution est ensuite évaporée à l'évaporateur rotatif avant de lancer les analyses RMN ^1H , ^{11}B et ^{19}F dans du chloroforme deutéré.

5.3.4 Utilisation de la pompe Vapourtec® de type RS-100 et des réacteurs H-Cube® et *tube-in-tube*

Réacteur H-Cube®

Le réacteur H-Cube® est tout d'abord assemblé sur la pompe Vapourtec® de type RS-100⁴⁸ et une cartouche de Pd/C est placée dans le CatCart *holder*. Le tuyau de la pompe associé au solvant (bouton S) est quant à lui placé dans un erlenmeyer rempli d'acétate d'éthyle. Le système est ensuite conditionné au solvant, après avoir purgé la pompe. Puis les différents paramètres sont imposés sur l'écran de contrôle du H-Cube® ou sur la pompe (pression de dihydrogène, débit de liquide et température du réacteur).

Une fois les différents paramètres stabilisés, un volume de 2,5 mL de solution est prélevé et injecté par la boucle d'injection de 2 mL. La réaction peut ensuite démarrer et le liquide est récupéré à la sortie dans un erlenmeyer de 100 mL. La fin de la réaction est identifiée à l'aide d'un capillaire, d'une plaque CCM et d'une lampe UV (254 nm).

La solution est ensuite transvasée dans un monocol afin d'évaporer l'hexane à l'évaporateur rotatif puis à la pompe à palettes et la composition de la solution est finalement analysée par RMN.

Réacteur *tube-in-tube*

Le réacteur *t-i-t* est tout d'abord assemblé sur la pompe Vapourtec® de type RS-100⁴⁸ et relié à la bonbonne de dihydrogène tandis que les régulateurs de contre-pression désirés sont placés dans la continuité du réacteur (Figure 17). Le tuyau métallique de la pompe associé au réactif (bouton R) est ensuite placé à travers le septum d'un erlenmeyer rempli d'hexane et sous atmosphère d'argon. Puis le système est entièrement conditionné à l'hexane, après avoir purgé la pompe. Les paramètres peuvent ensuite être imposés (pression de dihydrogène, débit de liquide et température du réacteur).

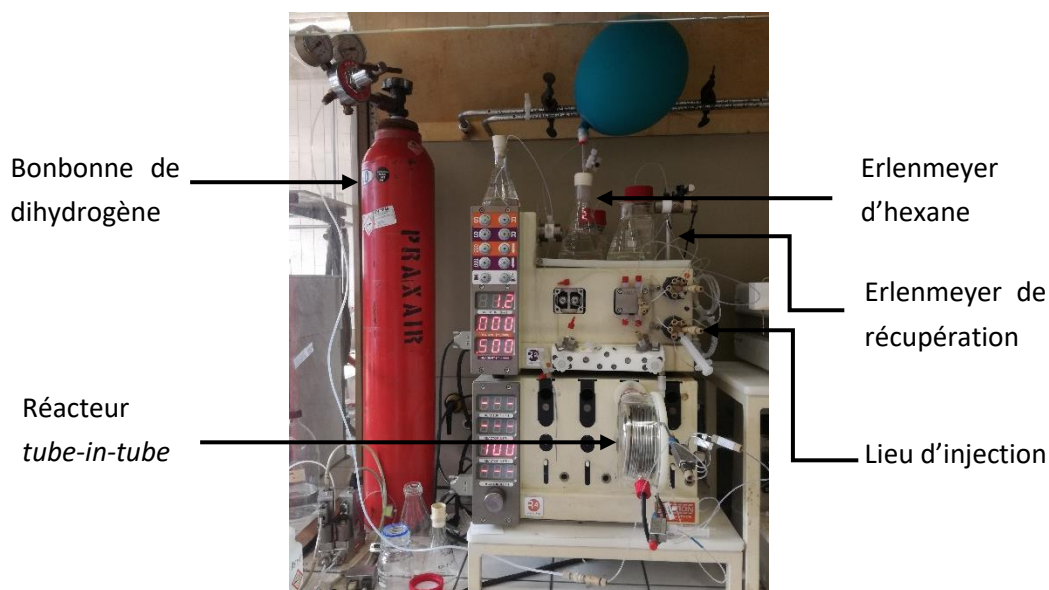


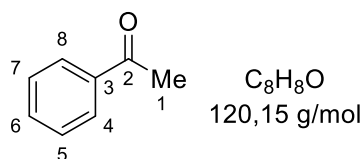
Figure 17 - Montage pompe et réacteur *tube-in-tube* Vapourtec®.

Lorsque tous les paramètres sont stabilisés, un volume de 2,5 mL de solution est prélevé et injecté par la boucle d'injection de 2 mL. La réaction peut ensuite démarrer et le liquide est récupéré à la sortie dans un erlenmeyer de 100 mL. La fin de la réaction est identifiée à l'aide d'un capillaire, d'une plaque CCM et d'une lampe UV (254 nm).

La solution est ensuite transvasée dans un monocol afin d'évaporer l'hexane à l'évaporateur rotatif puis à la pompe à palettes et la composition de la solution est finalement analysée par RMN.

5.4 Caractérisation des molécules

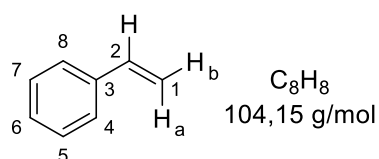
Acétophénone (11)



- **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **7,94** (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, C^4H et C^8H), **7,59** (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, C^6H), **7,47** (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, C^5H et C^7H), **2,61** (s, 3H, C^1H_3).
- **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) **198,30** (C^2), **137,21** (C^3), **133,21** (C^6), **128,67** (C^4 et C^8 ou C^5 et C^7), **128,42** (C^4 et C^8 ou C^5 et C^7), **26,81** (C^1).

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.^{49,50}

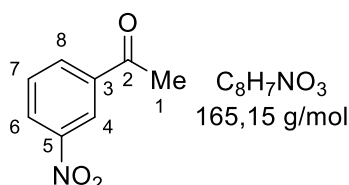
Styrène (13)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **7,40** (d, 2H, $J = 3,3$ Hz, C^4H et C^8H), **7,36** (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, C^5H et C^7H), **7,29** (m, 1H, C^6H), **6,72** (dd, 1H, $J = 17,6$ et $10,8$ Hz, C^2H), **5,76** (d, 1H, $J = 17,6$ Hz, C^1H^a), **5,25** (d, 1H, $J = 10,5$ Hz, C^1H^b).
- L'analyse **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) n'a pas pu être réalisée puisque le styrène (13) n'est pas suffisamment concentré dans la solution pour faire apparaître les signaux correspondant aux carbones de la molécule.

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.³⁵

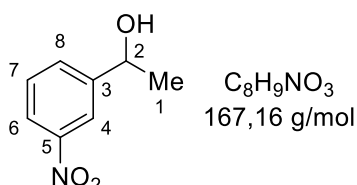
3'-nitroacétophénone (17)



- **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **8,78** (dd, 1H, $J = 2,7$ et $1,1$ Hz, C^4H), **8,44** (ddd, 1H, $J = 8,2$, $2,2$ et $1,1$ Hz, C^6H), **8,30** (ddd, 1H, $J = 7,8$, $1,6$ et $1,0$ Hz, C^8H), **7,70** (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, C^7H), **2,70** (s, 3H, C^1H_3).
- **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **195,80** (C^2), **148,59** (C^5), **138,37** (C^3), **133,92** (C^8), **130,06** (C^7), **127,58** (C^6), **123,41** (C^4), **26,90** (C^1).

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.⁵¹

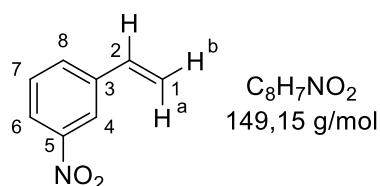
3'-nitrophényléthanol (18)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **8,25** (t, 1H, $J = 2,0$ Hz, C^4H), **8,12** (ddd, 1H, $J = 8,2$, $2,3$ et $1,0$ Hz, C^6H), **7,71** (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, C^8H), **7,52** (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, C^7H), **5,02** (q, 1H, $J = 6,5$ Hz, C^2H), **1,54** (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, C^1H_3). Proton OH labile : non visualisé sur le spectre.
- **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **148,25** (C^5 ou C^3), **147,94** (C^3 ou C^5), **131,73** (C^8), **129,45** (C^7), **122,29** (C^6), **120,34** (C^4), **69,28** (C^2), **25,27** (C^1).

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.^{52,53}

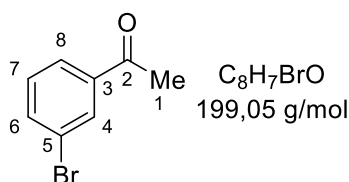
3'-nitrostyrène (19)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **6,77** (dd, 1H, $J = 17,6$ et $10,9$ Hz, C^2H), **5,90** (d, 1H, $J = 17,6$ Hz, C^1H^a), **5,44** (d, 1H, $J = 10,9$ Hz, C^1H^b). Les signaux des hydrogènes aromatiques étant mélangés avec ceux du 3'-nitrophényléthanol (**18**), leurs signaux n'ont pas pu être désignés avec précision.
- L'analyse **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) n'a pas pu être réalisée puisque le 3'-nitrostyrène (**19**) n'est pas suffisamment concentré dans la solution pour faire apparaître les signaux correspondant aux carbones de la molécule.

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.⁵⁴

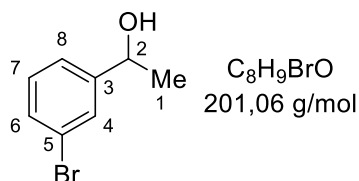
3'-bromoacétophénone (22)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **8,03** (t, 1H, $J = 1,8$ Hz, C^4H), **7,84** (dt, 1H, $J = 8,1$ et $1,7$ Hz, C^6H), **7,64** (dt, 1H, $J = 8,0$ et $1,2$ Hz, C^8H), **7,32** (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, C^7H), **2,57** (s, 3H, C^1H_3).
- **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **196,63** (C^2), **138,78** (C^5 ou C^3), **135,97** (C^8), **131,35** (C^4), **130,24** (C^7), **126,90** (C^6), **122,97** (C^3 ou C^5), **26,66** (C^1).

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.⁵⁵

3'-bromophényléthanol (23)

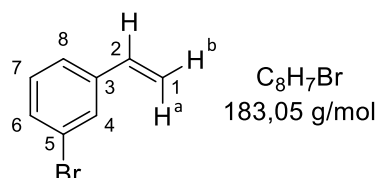


- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **7,51** (s, 1H, C^4H), **7,37** (m, 1H, C^6H), **7,27** (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C^8H), **7,19** (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, C^7H), **4,89** (q, 1H, $J = 5,8$ Hz, C^2H), **1,48** (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, C^1H_3). Proton OH labile : non visualisé sur le spectre.

- **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **130,57** (C³ ou C⁵), **130,18** (C⁷), **128,64** (C⁴), **124,12** (C⁸), **122,67** (C⁶), **25,27** (C¹). Le composé étant en trop faible quantité dans le mélange, certains couplages ne sont pas visibles en RMN 2D. De plus, certains signaux ne sont pas non plus visibles en RMN du ¹³C (**69,6** (C²) et **148,1** (C⁵ ou C³)).

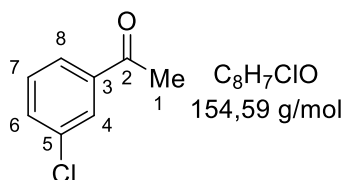
Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.⁵⁶

3'-bromostyrène (24)



- **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **6,61** (dd, 1H, *J* = 17,1 et 10,9 Hz, C²H), **5,74** (d, 1H, *J* = 17,8 Hz, C¹H^a), **5,26** (m, 1H, C¹H^b). Le composé étant en trop faible quantité dans le mélange et les signaux des hydrogènes aromatiques étant mélangés avec ceux de la 3'-bromoacétophénone (**22**) et du 3'-bromophényléthanol (**23**), leurs signaux n'ont pas pu être désignés avec précision.
- L'analyse **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) n'a pas pu être réalisée puisque le 3'-bromostyrène (**24**) n'est pas suffisamment concentré dans la solution pour faire apparaître les signaux correspondant aux carbones de la molécule.

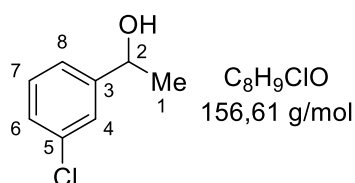
3'-chloroacétophénone (25)



- **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **7,89** (s, 1H, C⁴H), **7,80** (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, C⁶H), **7,50** (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, C⁸H), **7,38** (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, C⁷H), **2,57** (s, 3H, C¹H₃).
- **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **196,78** (C²), **138,62** (C⁵ ou C³), **134,94** (C³ ou C⁵), **133,08** (C⁸), **130,01** (C⁷), **128,44** (C⁴), **126,49** (C⁶), **26,71** (C¹).

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.⁵¹

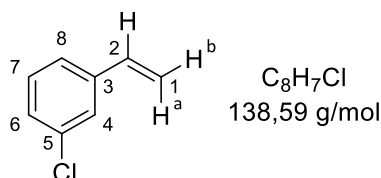
3'-chlorophényléthanol (26)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **7,32** (s, 1H, C^4H), **7,21** (m, 3H, C^6H , C^7H et C^8H), **4,88** (q, 1H, $J = 6,3$ Hz, C^2H) **1,47** (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, C^1H_3). Proton OH labile : non visualisé sur le spectre.
- **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **147,55** (C^5 ou C^3), **134,44** (C^3 ou C^5), **129,89** (C^7 ou C^8 ou C^6), **127,66** (C^7 ou C^8 ou C^6), **125,69** (C^4), **123,64** (C^7 ou C^8 ou C^6), **67,11** (C^2), **25,23** (C^1).

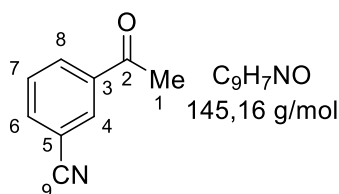
Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.^{57,58}

3'-chlorostyrène (27)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : Le composé étant en trop faible quantité dans le mélange, seules des traces ont été observées et les signaux n'ont pas pu être déterminés avec précision.
- L'analyse **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) n'a pas pu être réalisée puisque le 3'-chlorostyrène (27) n'est pas suffisamment concentré dans la solution pour faire apparaître les signaux correspondant aux carbones de la molécule.

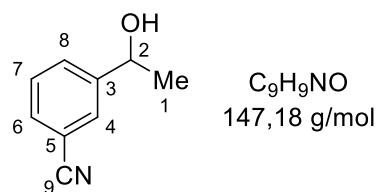
3'-cyanoacétophénone (28)



- **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **8,24** (t, 1H, $J = 1,2$ Hz, C^4H), **8,18** (dt, 1H, $J = 8,0$ et $1,7$ Hz, C^6H), **7,85** (dt, 1H, $J = 8,0$ et $1,2$ Hz, C^8H), **7,62** (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, C^7H), **2,65** (s, 3H, C^1H_3).
- **RMN ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) **195,97** (C^2), **137,87** (C^5 ou C^3 ou C^9), **136,17** (C^8), **132,36** (C^6), **132,20** (C^4), **129,84** (C^7), **118,05** (C^5 ou C^3 ou C^9), **113,34** (C^5 ou C^3 ou C^9), **26,75** (C^1).

Les données spectrales sont en adéquation avec celles décrites par la littérature.⁵⁹

3'-cyanophényléthanol (**29**)



- **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) **4,97** (q, 1H, $J = 6,3$ Hz, C²H), **1,52** (d, 3H, $J = 6,4$ Hz, C¹H₃). Le composé étant en trop faible quantité dans le mélange et les signaux aromatiques étant mélangés avec ceux de la 3'-cyanoacétophénone (**28**), les autres signaux n'ont pas pu être déterminés avec précision.
- L'analyse **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) n'a pas pu être réalisée puisque le 3'-cyanophényléthanol (**29**) n'est pas suffisamment concentré dans la solution pour faire apparaître les signaux correspondant aux carbones de la molécule.

Bibliographie

- (1) Sabatier, P. How I Have Been Led to the Direct Hydrogenation Method by Metallic Catalysts. *Ind. Eng. Chem.*, **1926**, *18*, 1005–1008.
- (2) The Nobel Prize. The Nobel Prize in Chemistry 1912. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/summary/>, consultée le 01-12-2021.
- (3) Lattes, A. De l'hydrogénation catalytique à la théorie chimique de la catalyse : Paul Sabatier, chimiste de génie, apôtre de la décentralisation. **2000**, *3*, 705–709.
- (4) Bartholomew, C. H.; Farrauto, R. J. *Fundamentals of Industrial Catalytic Processes*, 2nd ed. ; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken (NJ), USA, **2006**.
- (5) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics*, **2017**, *36*, 4071–4090.
- (6) Welch, G. C.; San Juan, R. R.; Masuda, J. D.; Stephan, D. W. Reversible, Metal-Free Hydrogen Activation. *Science*, **2006**, *314*, 1124–1126.
- (7) Miller, A. J. M.; Bercaw, J. E. Dehydrogenation of amine – boranes with a frustrated Lewis pair. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1709–1711.
- (8) Maier, A. F. G.; Tussing, S.; Schneider, T.; Flörke, U.; Qu, Z.; Grimme, S.; Paradies, J. Frustrated Lewis Pair Catalyzed Dehydrogenative Oxidation of Indolines and Other Heterocycles. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2016**, *55*, 12219–12223.
- (9) Stephan, D. W. Frustrated Lewis Pairs. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 10018–10032.
- (10) Stephan, D. W. The broadening reach of frustrated Lewis pair chemistry. *Science*, **2016**, *354*, 1248.
- (11) Mahdi, T.; Stephan, D. W. Enabling Catalytic Ketone Hydrogenation by Frustrated Lewis Pairs. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15809–15812.
- (12) Das, S.; Pati, S. K. On the Mechanism of Frustrated Lewis Pair Catalysed Hydrogenation of Carbonyl Compounds. *Chem. - Eur. J.*, **2017**, *23*, 1078–1085.
- (13) Heshmat, M.; Privalov, T. Carbonyl Activation by Borane Lewis Acid Complexation: Transition States of H₂ Splitting at the Activated Carbonyl Carbon Atom in a Lewis Basic Solvent and the Proton-Transfer Dynamics of the Boroalkoxide Intermediate. *Chem. - Eur. J.*, **2017**, *23*, 9098–9113.
- (14) Scott, D. J.; Fuchter, M. J.; Ashley, A. E. Nonmetal Catalyzed Hydrogenation of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15813–15816.
- (15) Chase, P. A.; Welch, G. C.; Jurca, T.; Stephan, D. W. Metal-Free Catalytic Hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2007**, *46*, 8050–8053.
- (16) Longobardi, L. E.; Tang, C.; Stephan, D. W. Stoichiometric reductions of alkyl-substituted

- ketones and aldehydes to borinic esters. *Dalton T.*, **2014**, *43*, 15723–15726.
- (17) Mahdi, T.; Stephan, D. W. Facile Protocol for Catalytic Frustrated Lewis Pair Hydrogenation and Reductive Deoxygenation of Ketones and Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2015**, *54*, 8511–8514.
- (18) Chandra, T.; Zebrowski, J. P. Hazards associated with laboratory scale hydrogenations. *J. Chem. Heal. Saf.*, **2016**, *23*, 16–25.
- (19) Chi, J. J.; Johnstone, T. C.; Voicu, D.; Mehlmann, P.; Dielmann, F.; Kumacheva, E.; Stephan, D. W. Quantifying the efficiency of CO₂ capture by Lewis pairs. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 3270–3275.
- (20) Yuksel Orhan, O.; Cihan, N.; Sahin, V.; Karabakan, A.; Alper, E. The development of reaction kinetics for CO₂ absorption into novel solvent systems: Frustrated Lewis pairs (FLPs). *Sep. Purif. Technol.*, **2020**, *252*, 117450.
- (21) Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. The Use of Gases in Flow Synthesis. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 327–360.
- (22) Vapourtec. Introduction à la chimie de flux et présentation de Vapourtec - Traitement discontinu vs - traitement en flux. https://www.vapourtec.com/wp-content/uploads/2015/11/Overview-for-translation-rev2_FRENCH_docx.pdf, consultée le 01-12-2021.
- (23) Roumanie, M. Microréacteur pour la catalyse hétérogène - Applications : Stockage d'hydrogène dans les hydrocarbures Filtre pour capteur gaz, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, **2005**.
- (24) ThalesNano Inc. CatCart® Solutions. <https://thalesnano.com/catcart-solutions/>, consultée le 01-12-2021.
- (25) Cossar, P. J.; Hizartzidis, L.; Simone, M. I.; McCluskey, A.; Gordon, C. P. The expanding utility of continuous flow hydrogenation. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 7119–7130.
- (26) Jones, R. V.; Godorhazy, L.; Varga, N.; Szalay, D.; Urge, L.; Darvas, F. Continuous-Flow High Pressure Hydrogenation Reactor for Optimization and High-Throughput Synthesis. *J. Comb. Chem.*, **2006**, *8*, 110–116.
- (27) Barrow, D. Properties and Use of Microreactors. In *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*; Wirth T., Ed.; Mörlenbach, **2008**.
- (28) Fukayama, T.; Rhaman, T.; Ryu, I. Organic Chemistry in Microreactors: Homogeneous Reactions. In *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*; Wirth, T., Ed.; Mörlenbach, **2008**.
- (29) ThalesNano Inc. H-Cube® Systems. <https://thalesnano.com/h-cube-systems/>, consultée le 01-12-2021.
- (30) Gobert, S. R. L.; Kuhn, S.; Braeken, L.; Thomassen, L. C. J. Characterization of Milli- and Microflow Reactors: Mixing Efficiency and Residence Time Distribution. *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, *21*, 531–542.
- (31) Gao, B.; Feng, X.; Meng, W.; Du, H. Asymmetric Hydrogenation of Ketones and Enones with

- Chiral Lewis Base Derived Frustrated Lewis Pairs. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2020**, *59*, 4498–4504.
- (32) Tan, X.; Wang, H. Frustrated Lewis Pair Catalysis: It Takes Two to Make a Thing Go Right. *Chinese J. Chem.*, **2021**, *39*, 1344–1352.
- (33) Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J. Enantioselective Hydrogenation with Chiral Frustrated Lewis Pairs. *Angew. Chem.*, **2010**, *122*, 9665–9668.
- (34) Perez, M.; Echeverria, P. G.; Martinez-Arribe, E.; Ez Zoubir, M.; Touati, R.; Zhang, Z.; Genet, J. P.; Phansavath, P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. An Efficient Stereoselective Total Synthesis of All Stereoisomers of the Antibiotic Thiamphenicol through Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Reduction by Dynamic Kinetic Resolution. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 5949–5958.
- (35) Abraham, R. J.; Canton, M.; Griffiths, L. Proton chemical shifts in NMR: Part 17. Chemical shifts in alkenes and anisotropic and steric effects of the double bond. *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, *39*, 421–431.
- (36) Scott, D. J.; Simmons, T. R.; Lawrence, E. J.; Wildgoose, G. G.; Fuchter, M. J.; Ashley, A. E. Facile Protocol for Water-Tolerant “Frustrated Lewis Pair” - Catalyzed Hydrogenation. *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 5540–5544.
- (37) Brunner, E. Solubility of Hydrogen in 10 Organic Solvents at 298.15, 323.15, and 373.15 K. *J. Chem. Eng. Data*, **1985**, *30*, 269–273.
- (38) Merck. Tris(pentafluorophenyl)borane_Safety Data Sheet, <https://www.sigmaaldrich.com/BE/fr/sds/aldrich/442593>, consultée le 01-12-2021.
- (39) Liu, Y.; Hu, L.; Chen, H.; Du, H. An Alkene-Promoted Borane-Catalyzed Highly Stereoselective Hydrogenation of Alkynes to Give Z- And E-Alkenes. *Chem. - Eur. J.*, **2015**, *21*, 3495–3501.
- (40) Merck (auparavant Sigma-Aldrich). <https://www.sigmaaldrich.com/BE/en>, consultée le 01-12-2021.
- (41) Fluorochem. <http://www.fluorochem.co.uk/>, consultée le 01-12-2021.
- (42) Tokyo Chemical Industry. <https://www.tcichemicals.com/BE/en>, consultée le 01-12-2021.
- (43) Fisher Scientific. <https://www.fishersci.be/be/en/home.html>, consultée le 01-12-2021.
- (44) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 7^e éd.; Butterworth-Heinemann, Boston, **2013**.
- (45) Eurisotop. <https://www.eurisotop.com/>, consultée le 01-12-2021.
- (46) Asynt. Custom High Pressure Reactors. <https://www.asynt.com/product/custom-high-pressure/>, consultée le 01-12-2021.
- (47) Jacomex. Brochure : Boîte À Gants GC(Campus) (**2019**). <https://www.jacomex.fr/boite-gants/gpcampus/>, consultée le 01-12-2021.
- (48) Vapourtec. RS-100 systems features - Vapourtec. <https://www.vapourtec.com/products/r->

series-flow-chemistry-system/manual-reaction-control-RS-100-features/, consultée le 01-12-2021.

- (49) Abraham, R. J.; Mobli, M.; Smith, R. J. ^1H chemical shifts in NMR: Part 19. Carbonyl anisotropies and steric effects in aromatic aldehydes and ketones. *Magn. Reson. Chem.*, **2003**, *41*, 26–36.
- (50) Prakash, G. K. S.; Bae, C.; Rasul, G.; Olah, G. A. Preparation and NMR Study of Silylated Carboxonium Ions. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1297–1301.
- (51) Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O.; Xiao, J. Oxygen and Base-Free Oxidative Heck Reactions of Arylboronic Acids with Olefins - Supporting Information. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2424-2425.
- (52) Sinha, A.; Rahaman, S. M. W.; Sarkar, M.; Saha, B.; Daw, P.; Bera, J. K. Multifaceted Coordination of Naphthyridine - Functionalized N-Heterocyclic Carbene: A Novel “ $\text{Ir}^{\text{III}}(\text{C}^{\wedge}\text{N})(\text{C}^{\wedge}\text{C})$ ” Compound and Its Evaluation as Transfer Hydrogenation Catalyst - Supporting Information. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11114–11122.
- (53) Fernandes, J. L. N.; De Souza, M. C.; Brenelli, E. C. S.; Brenelli, J. A. Reduction of Acetophenones Using Borohydride Exchange Resins (BER) and a BER-Lithium Salt System. *Synthesis*, **2009**, *23* 4058–4062.
- (54) Denmark, S. E.; Butler, C. R. A Practical Method for the Vinylation of Aromatic Halides Using Inexpensive Organosilicon Reagents - Supporting Information. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 3690-3704.
- (55) Bonvin, Y.; Callens, E.; Larrosa, I.; Henderson, D. A.; Oldham, J.; Burton, A. J.; Barrett, A. G. M. Bismuth-Catalyzed Benzylic Oxidations with tert-Butyl Hydroperoxide - Supporting Information. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4549-4552.
- (56) Azerraf, C.; Gelman, D. Exploring the Reactivity of $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Cyclometalated Ir^{III} Compounds in Hydrogen Transfer Reactions. *Chem. - Eur. J.*, **2008**, *14*, 10364–10368.
- (57) Yamamoto, Y.; Hasegawa, H.; Yamataka, H. Dynamic Path Bifurcation in the Beckmann Reaction: Support from Kinetic Analyses. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4652–4660.
- (58) Maytum, H. C.; Tavassoli, B.; Williams, J. M. J. Reduction of Aldehydes and Ketones by Transfer Hydrogenation with 1,4-Butanediol - Supporting Information. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4387–4389.
- (59) Hyder, Z.; Ruan, J.; Xiao, J. Hydrogen-Bond-Directed Catalysis: Faster, Regioselective and Cleaner Heck Arylation of Electron-Rich Olefins in Alcohols. *Chem. - Eur. J.*, **2008**, *14*, 5555–5566.